VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА
Для студентов медицинских институтов

Н.А.Тюкавкина
Ю.И.Бауков

Биоорганическая химия

Издание второе,
переработанное и дополненное

Допущено Главным управлением подготовки и использования медицинских кадров Министерства здравоохранения СССР в качестве учебника для студентов медицинских институтов



Москва
«Медицина» 1991

ББК 24.23
Т 98
УДК 577.1 (075.8)

Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. И.

Т 98 Биоорганическая химия: Учебник. — 2-е изд., перераб. и и доп. — М.: Медицина, 1991. — 528 с.: ил. — (Учеб. лит. Для студ. мед. ин-тов). — ISBN 5—225—00863—1

Второе издание учебника (первое вышло в 1985 г.) включает материал, посвященный строению и реакционной способности органических соединений, в том числе биополимеров, являющихся участниками обменных процессов или структурными элементами клетки. При переработке особое внимание было уделено соединениям и реакциям, имеющим аналогию в живом организме; вопросам взаимосвязи структуры и биологического действия; сведениям экологического и токсикологического характера.

Т $\frac{1903010000-116}{039(01)-91}$ 3—91 **ББК 24.23**

ISBN 5—225—00863—1

© Издательство «Медицина», Москва, 1985
© Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков, 1991

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 7
Введение 9

Часть I

ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Глава 1. **Общая характеристика органических соединений** 16
1.1. **Классификация** 16
1.2. **Номенклатура** 20
1.2.1. Заместительная номенклатура 23
1.2.2. Радикально-функциональная номенклатура 28

Глава 2. **Химическая связь и взаимное влияние атомов в органических соединениях** 29
2.1. **Электронное строение элементов-органогенов** 29
2.1.1. Атомные орбитали 29
2.1.2. Гибридизация орбиталей 30
2.2. **Ковалентные связи** 33
2.2.1. σ- и π-Связи 34
2.2.2. Донорно-акцепторные связи 38
2.2.3. Водородные связи 39
2.3. **Сопряжение и ароматичность** 40
2.3.1. Системы с открытой цепью сопряжения 41
2.3.2. Системы с замкнутой цепью сопряжения 45
2.3.3. Электронные эффекты 49

Глава 3. **Основы строения органических соединений** 51
3.1. **Химическое строение и структурная изомерия** 52
3.2. **Пространственное строение и стереоизомерия** 54
3.2.1. Конфигурация 55
3.2.2. Конформация 57
3.2.3. Элементы симметрии молекул 68
3.2.4. Энантиомерия 72
3.2.5. Диастереомерия 77
3.2.6. Рацематы 80
3.3. **Энантиотопия, диастереотопия** 82

Глава 4. **Общая характеристика реакций органических соединений** . . 88
4.1. **Понятие о механизме реакции** 88

4.2. **Типы реакций и реагентов** 90
4.3. **Факторы, определяющие реакционную способность органических соединений** 95
4.4. **Кислотность и основность органических соединений** 100
4.4.1. Кислоты и основания Бренстеда 100
4.4.2. Кислоты и основания Льюиса 112

Часть II

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ КАК ХИМИЧЕСКАЯ ОСНОВА ИХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

Глава 5. **Радикальные и электрофильные реакции углеводородов и их производных** 117
5.1. **Радикальное замещение у насыщенного атома углерода** . . 117
5.1.1. Галогенирование 119
5.1.2. Окисление кислородом 121
5.2. **Электрофильное присоединение к ненасыщенным соединениям** 124
5.2.1. Присоединение к алкенам и циклоалкенам 125
5.2.2. Присоединение к диенам, алкинам и малым циклам . . . 132
5.3. **Электрофильное замещение в ароматическом ряду** 134
5.3.1. Электрофильное замещение в моноядерных аренах и их производных 135
5.3.2. Электрофильное замещение в конденсированных аренах . . 143
5.3.3. Электрофильное замещение в ароматических гетероциклических соединениях 146

Глава 6. **Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода** . . 149
6.1. **Галогенопроизводные** 149
6.2. **Соединения с гидроксильной группой и их производные** . . . 153
6.2.1. Одноатомные спирты и фенолы 154
6.2.2. Простые эфиры, гидропероксиды и пероксиды 155
6.3. **Тиолы и их производные** 159
6.4. **Амины** 162
6.5. **Общие закономерности реакций нуклеофильного замещения** 167
6.6. **Механизм реакций нуклеофильного замещения** 172
6.7. **Реакции отщепления** 175
6.8. **Биологически важные реакции нуклеофильного замещения** . 178

Глава 7. **Нуклеофильные реакции карбонильных соединений** 181
7.1. **Общая характеристика реакционной способности карбонильных соединений** 182
7.2. **Нуклеофильное присоединение** 183
7.3. **Нуклеофильное замещение** 194
7.3.1. Карбоновые кислоты и их соли 197
7.3.2. Сложные эфиры и сложные тиоэфиры 200
7.3.3. Амиды, гидразиды и нитрилы 202
7.3.4. Ангидриды 204

7.4. **Реакции конденсации с участием ацетилкофермента А** . . . 205
7.5. **Функциональные производные угольной и сульфоновых кислот** 207

Глава 8. **Окисление и восстановление органических соединений** 213
8.1. **Окисление** 214
8.2. **Восстановление** 225
8.3. **Окислительно-восстановительные реакции азот- и серусодержащих соединений** 227

Глава 9. **Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности** 230
9.1. **Классификация и простейшие представители поли- и гетерофункциональных соединений** 230
9.2. **Общая характеристика реакционной способности поли- и гетерофункциональных соединений** 232
9.2.1. Кислотно-основные свойства 233
9.2.2. Гетерофункциональный заместитель как фактор, влияющий на химическое поведение реакционного центра 236
9.2.3. Специфические реакции поли- и гетерофункциональных соединений 240
9.3. **Биологически важные классы поли- и гетерофункциональных соединений** 242
9.3.1. Многоатомные спирты 242
9.3.2. Двухатомные фенолы 246
9.3.3. Диамины 247
9.3.4. Дикарбоновые и ненасыщенные карбоновые кислоты 247
9.3.5. Аминоспирты 252
9.3.6. Гидрокси- и аминокислоты 256
9.3.7. Оксокислоты 263
9.4. **Гетерофункциональные производные бензола как лекарственные средства** 268

Глава 10. **Биологически важные гетероциклические соединения** . . . 275
10.1. **Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом** 276
10.2. **Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами** . 286
10.3. **Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом** 291
10.4. **Шести- и семичленные гетероциклы с двумя гетероатомами** . 296
10.5. **Бициклические гетероциклы** 301
10.6. **Алкалоиды** 304
10.7. **Антибиотики** 309

Часть III

БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Глава 11. **α-Аминокислоты, пептиды и белки** 313
11.1. **α-Аминокислоты** 314
11.1.1. Классификация 314
11.1.2. Стереоизомерия 322
11.1.3. Кислотно-основные свойства 326
11.1.4. Химические свойства 330
11.1.5. Биологически важные химические реакции 336

11.2.	**Первичная структура пептидов и белков**	344
11.2.1.	Состав и аминокислотная последовательность	345
11.2.2.	Строение и синтез пептидов	351
11.3.	**Пространственное строение полипептидов и белков**	361
Глава 12.	**Углеводы**	377
12.1.	**Моносахариды**	378
12.1.1.	Строение и стереоизомерия	378
12.1.2.	Таутомерия	388
12.1.3.	Конформации	389
12.1.4.	Производные моносахаридов	391
12.1.5.	Химические свойства	395
12.2.	**Дисахариды**	407
12.3.	**Полисахариды**	413
12.3.1.	Гомополисахариды	414
12.3.2.	Гетерополисахариды	420
Глава 13.	**Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты**	431
13.1.	**Нуклеозиды и нуклеотиды**	431
13.2.	**Структура нуклеиновых кислот**	441
13.3.	**Нуклеозидполифосфаты. Никотинамиднуклеотиды**	448
Глава 14.	**Липиды и низкомолекулярные биорегуляторы**	457
14.1.	**Омыляемые липиды**	458
14.1.1.	Высшие жирные кислоты — структурные компоненты омыляемых липидов	458
14.1.2.	Простые липиды	461
14.1.3.	Сложные липиды	462
14.1.4.	Некоторые свойства омыляемых липидов и их структурных компонентов	467
14.2.	**Неомыляемые липиды**	472
14.2.1.	Терпены	473
14.2.2.	Низкомолекулярные биорегуляторы липидной природы	477
14.2.3.	Стероиды	483
14.2.4.	Биосинтез терпенов и стероидов	492
Глава 15.	**Методы исследования органических соединений**	495
15.1.	**Хроматография**	496
15.2.	**Анализ органических соединений**	500
15.3.	**Спектральные методы**	501
15.3.1.	Электронная спектроскопия	501
15.3.2.	Инфракрасная спектроскопия	504
15.3.3.	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса	506
15.3.4.	Электронный парамагнитный резонанс	509
15.3.5.	Масс-спектрометрия	510
15.4.	**Дифракционные методы**	511
Список литературы		513
Предметный указатель		514

ПРЕДИСЛОВИЕ

Тесная связь между медициной и химией установилась на протяжении многовековой истории развития естествознания. Происходящее в настоящее время глубокое взаимопроникновение этих наук приводит к появлению новых научных направлений, изучающих молекулярную природу отдельных физиологических процессов, молекулярные основы патогенеза болезней, молекулярные аспекты фармакологии и т. п. Необходимость познания процессов жизнедеятельности на молекулярном уровне объяснима, «ибо живая клетка — настоящее царство больших и малых молекул, непрерывно взаимодействующих, возникающих и исчезающих» (Ю. А. Овчинников).

Важная роль в развитии современных областей медицины принадлежит биоорганической химии, изучающей биологически значимые вещества. Биоорганическая химия может служить «молекулярным инструментом» при разностороннем исследовании компонентов живой материи.

В медицинских вузах биоорганическая химия является составной частью общего химического образования врача. Концепция развития медицинской науки и улучшения здравоохранения предусматривает глубокую фундаментальную подготовку специалистов. Актуальность такого подхода во многом определяется превращением медицины в крупную отрасль социальной сферы, в поле зрения которой находятся проблемы экологии, токсикологии, биотехнологии и т. д.

Большим событием стал выход фундаментального труда акад. Ю. А. Овчинникова «Биоорганическая химия» (М.: Просвещение, 1987. — 815 с.), обращение к которому будет полезным для студентов и преподавателей, а также работников медицинских научных учреждений. Работа с этой книгой в качестве обязательного условия предполагает наличие хорошего исходного уровня знаний по органической химии.

Ввиду отсутствия в учебных планах медицинских вузов общего курса органической химии в настоящем учебнике отво-

дится определенное место основам органической химии, необходимым для усвоения биоорганической химии. При подготовке второго издания материал учебника значительно переработан и еще более приближен к задачам восприятия медицинских знаний. Расширен круг соединений и реакций, имеющих аналогии в живых организмах, и по возможности исключен материал о способах получения, реагентах и тех химических реакциях, которые не встречаются в организме и биомедицинском анализе. Особое внимание уделено сведениям экологического и токсикологического характера. Улучшена структура учебника, в отдельные рубрики вынесен химический материал, имеющий специальное медико-биологическое значение, а также ключевые понятия и термины.

Авторы выражают искреннюю благодарность профессору С. Э. Зурабяну, доцентам В. Е. Ручкину, И. Ю. Белавину, Ю. А. Колеснику, А. П. Лузину за полезные советы, а также всем коллегам за помощь в подготовке рукописи к переизданию.

ВВЕДЕНИЕ

● Биоорганическая химия изучает строение и свойства веществ, участвующих в процессах жизнедеятельности, в непосредственной связи с познанием их биологических функций.

Биологические функции органических веществ изучаются в медицинских вузах, главным образом в курсах биологической химии и физиологии. Биоорганическая химия как учебная дисциплина основное внимание уделяет вопросам строения и реакционной способности биологически значимых соединений.

Как самостоятельная наука биоорганическая химия возникла во второй половине XX в. Основными объектами ее изучения служат биологические полимеры (биополимеры) и биорегуляторы.

Биополимеры — высокомолекулярные природные соединения, являющиеся структурной основой всех живых организмов и играющие определенную роль в процессах жизнедеятельности. К биополимерам относят пептиды и белки, полисахариды (углеводы), нуклеиновые кислоты. В эту группу включают и липиды, которые сами по себе не являются высокомолекулярными соединениями, но в организме обычно связаны с другими биополимерами.

Биорегуляторы — соединения, которые химически регулируют обмен веществ. К ним относят витамины, гормоны, многие синтетические биологически активные соединения, в том числе лекарственные вещества.

Биоорганическая химия находится в тесной связи с биохимией, молекулярной биологией, молекулярной фармакологией, биофизикой и другими медико-биологическими дисциплинами. Объединяют их объекты изучения — вещества, лежащие в основе процессов жизнедеятельности организма. Перед каждой из них стоят свои задачи, которые решаются методами, присущими данной науке.

Биоорганическая химия неразрывно связана с органической химией. «Развиваясь в недрах органической химии с самого начала ее зарождения как науки, она не только питалась и питается всеми представлениями органической химии, но и сама непрерывно обогащает последнюю новыми идеями, новым фактическим материалом принципиальной важности, новыми методами» (М. М. Шемякин).

Михаил Михайлович Шемякин (1908—1970) — академик АН СССР, Герой Социалистического Труда, крупный советский химик-органик. Им разработана

теория действия пиридоксалевых ферментов, достигнуты большие успехи в синтезе антибиотиков, витаминов, аминокислот. Большую известность имеют работы М. М. Шемякина в области пептидов и белков, послужившие основой для создания мембранной химии. В течение многих лет возглавлял Институт химии природных соединений АН СССР (ныне Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина) и по праву считается основоположником биоорганической химии в нашей стране.

Биоорганическая химия базируется на идеях и методах органической химии, которая возникла как наука, изучающая вещества живой природы. В истории развития органической химии можно выделить несколько периодов.

На протяжении **эмпирического** периода развития (середина XVII—конец XVIII вв.) органическая химия по определению знаменитого шведского химика Й. Берцелиуса была химией «растительных и животных веществ». За это время произошло накопление большого фактического материала, но еще не возникло теоретических, обобщающих представлений. Основной причиной, побуждающей к изучению органических веществ, являлась необходимость в их практическом использовании (получение из природных источников красителей, масел, смол, жиров). Известные с древних времен процессы изготовления вина из виноградного сока, хмельного напитка из меда служат примерами использования *брожения* — одного из микробиологических процессов, которые не потеряли значения и в настоящее время, а получив дальнейшее развитие, составили основу микробиологического производства многих лекарственных веществ и витаминов (антибиотики, витамин С).

Наряду с расширением сферы практического использования природных веществ в недрах органической химии развивалось и другое важное направление — ятрохимия (медицинская химия), основателем которой был Парацельс (1493—1541), врач эпохи Возрождения, по выражению А. И. Герцена «первый профессор химии от сотворения мира». Парацельс изучал лекарственное действие различных веществ и считал химическими все происходящие в организме процессы. Ятрохимия способствовала сближению химии и медицины. Поиски лекарственных начал в природном сырье привели к открытию эфирных масел, древесного уксуса, получаемого при сухой перегонке дерева, неочищенной виннокаменной кислоты из осадка, выпадающего при хранении виноградного сока.

Совершенствование экспериментальных методов способствовало выделению индивидуальных органических соединений из растений (щавелевая, яблочная, лимонная и другие кислоты) и продуктов жизнедеятельности животных (мочевина, мочевая, гиппуровая кислоты).

Следующий период — **аналитический** (конец XVIII—середина XIX вв.) — ознаменован исследованиями по установлению состава веществ, в результате которых стало очевидно, что все органические соединения содержат углерод.

На основании работ М. В. Ломоносова и А. Лавуазье, открывших закон сохранения массы, в химии получили развитие количественные методы химического анализа. Накопленный фактический материал, касающийся состава веществ, послужил основой для первых теоретических обобщений. Именно в середине XIX в. органическая химия оформилась как самостоятельная химическая дисциплина и были сделаны попытки увязать строение органических веществ с их свойствами. Однако существовавшие тогда представления о строении молекул органических соединений были слишком далеки от реальности.

В этот период расцветают и философские концепции, к числу которых относится витализм (от лат. vitalis — жизненный, живой). Виталисты предполагали существование в организме особой нематериальной «жизненной силы». Успехи в выделении большого числа органических веществ из растительных и животных организмов они использовали для подтверждения вывода о возникновении этих веществ только при участии «жизненной силы».

Первый удар по виталистическим воззрениям был нанесен в 1828 г., когда Ф. Велер синтезировал типичное органическое соединение — мочевину из неорганического — цианата аммония, доказав тем самым возможность образования органических соединений без участия «жизненной силы». По этому поводу Ф. Велер написал возглавлявшему тогда школу виталистов Й. Берцелиусу: «Я должен Вам заявить, что могу сделать мочевину, не нуждаясь при этом в почках, и вообще в животном, будь это человек или собака».

Фридрих Велер (1800—1882) — крупнейший немецкий химик, работавший в области медицины. При изучении физиологической проблемы — выделения организмом различных веществ в мочу — получил мочевину в чистом виде и полностью проанализировал ее состав. В 1823 г. Ф. Велер получил звание доктора медицины, но продолжал заниматься химией всю жизнь.

С момента исторического открытия Ф. Велера начинается бурное развитие органического синтеза. В 1845 г. немецкий химик Г. Кольбе синтезировал известное человечеству с древних времен органическое вещество — уксусную кислоту. Химики быстро научились синтезировать и более сложные вещества, к числу которых относятся жиры [Бертло М., 1854] и сахаристые вещества [Бутлеров А. М., 1861]. А. М. Бутлеров получил сахаристое вещество из формальдегида, что было высоко оценено современниками. Известнейший исследователь в области углеводов Э. Фишер писал: «Бутлерову бесспорно принадлежит честь синтетического получения первого тела, принадлежащего к классу сахаров». Успехи органического синтеза неопровержимо продемонстрировали ошибочность и необоснованность идеалистических виталистических воззрений.

В настоящее время органический синтез стал фундаментом химической промышленности и источником обеспечения человека полимерными материалами (пластмассы, каучуки, волокна), красителями, моющими средствами, ядохимикатами, органиче-

скими удобрениями, химическими реактивами, лекарственными веществами и т. п. Вершиной синтетического искусства являются осуществленные во второй половине XX в. синтезы витаминов, гормонов, пептидов, алкалоидов, хлорофилла. Особое место среди них занимает синтез гена (1970).

Наиболее важен для развития органической химии **структурный** период (вторая половина XIX — начало XX вв.), когда была создана научная теория строения органических соединений, основоположником которой является великий русский ученый А. М. Бутлеров.

Александр Михайлович Бутлеров (1828—1886) окончил Казанский университет, где работал до 1868 г. За это время дважды был ректором. В 1868—1886 гг. — профессор химии Петербургского университета. А. М. Бутлеров создал крупнейшую отечественную школу химиков-органиков. Его многочисленные ученики — В. В. Марковников, А. Н. Попов, А. М. Зайцев, А. Е. Фаворский и др. — составляют блестящую когорту русских химиков. На основе теории строения органических соединений им написан выдающийся учебник «Введение к полному изучению органической химии». Этот труд был сразу переведен на многие европейские языки и стал «путеводной звездой в громадном большинстве исследований в области органической химии» (по свидетельству современника, немецкого ученого В. Мейера).

А. М. Бутлеров много сил отдавал борьбе за признание заслуг русских ученых и как истинный представитель русской интеллигенции был общественным деятелем и человеком широких интересов.

Работы многих зарубежных ученых, современников А. М. Бутлерова, также способствовали развитию теории химического строения. Немецкие ученые А. Кекуле и Г. Кольбе установили четырехвалентность углерода и высказали мысль о способности атомов углерода соединяться в длинные цепи. Однако их теоретические положения не носили всеобщего характера и служили, главным образом, целям систематизации экспериментального материала.

Основные положения теории строения, сформулированные А. М. Бутлеровым, базируются прежде всего на материалистической концепции познаваемости мира.

А. М. Бутлеров ввел понятие о *химическом строении* как последовательности межатомных связей в молекуле. В основе его теории лежит положение о зависимости свойств соединений от их химического строения. В этой теории также заложена идея о *взаимном влиянии* как соседних, так и не связанных атомов в молекуле, которая еще при жизни А. М. Бутлерова нашла развитие в трудах его учеников, в первую очередь В. В. Марковникова, и продолжает развиваться в настоящее время.

Опираясь на положения теории строения, А. М. Бутлеров дал объяснение явлению *изомерии*, предсказал существование изомеров и впервые получил некоторые из них. Теория Бутлерова явилась научным фундаментом органической химии и способствовала быстрому ее развитию. В конце XIX — начале XX вв. органическая химия стала основой многих отраслей промыш-

ленности — анилинокрасочной, коксохимической, производства взрывчатых веществ, медикаментов.

С начала XX в. начался **современный** период, который характеризуется активным внедрением в органическую химию физико-химических методов. Это привело не только к резкому ускорению исследований, но главным образом позволило получать качественно новую информацию, углубляющую представления о строении и свойствах веществ.

Для этого периода характерно формирование в органической химии ряда самостоятельных направлений, например химии элементоорганических, высокомолекулярных, гетероциклических соединений. Важное место среди них занимает химия природных соединений, на базе которой и возникла биоорганическая химия.

Процесс деления органической химии на ряд крупных направлений одновременно сопровождается сближением органической химии со смежными науками — неорганической и физической химией, физикой, биологией.

● Современная органическая химия определяется как химия соединений углерода.

В состав человеческого организма входят 24 элемента периодической системы Д. И. Менделеева. Из них на долю четырех (H, O, C, N) приходится свыше 99 % от общей массы атомов человеческого тела. Ниже приведено содержание этих важнейших элементов-органогенов в теле человека (массой 70 кг) в граммах:

водород	6 580	углерод	12 590
кислород	43 550	азот	1 815

Большинство компонентов живой материи представлено веществами, построенными с использованием элемента углерода, т. е. органическими соединениями. Они могут синтезироваться в организме, поступать извне или модифицироваться в нем. Живой организм является «химическим производством», в каждой клетке его непрерывно протекают тысячи различных химических реакций, обеспечивающих существование и развитие организма.

Значение биоорганической химии для биологии и медицины. Биоорганическая химия оказывает большое влияние на развитие всех дисциплин медико-биологического профиля и тесно связана с решением важных вопросов практического здравоохранения.

Без знания строения и свойств биополимеров и биорегуляторов невозможно познание сущности биологических процессов. Так, установление строения таких биополимеров, как белки и нуклеиновые кислоты, стимулировало развитие представлений о матричном биосинтезе белка и роли нуклеиновых кислот в хранении и передаче генетической информации.

Возможность синтетического получения аналогов природных соединений открывает пути к выяснению механизма действия химического соединения в клетке. Поэтому биоорганическая химия играет большую роль в выяснении таких важнейших вопросов, как молекулярный механизм иммунитета, процессов зрения, дыхания, памяти, нервной проводимости, а также механизм действия ферментов и лекарственных веществ.

В нашей стране акад. Ю. А. Овчинниковым и его учениками проведена работа по расшифровке механизма функционирования мембран нервных волокон, что очень важно для разработки новых способов лечения заболеваний нервной системы.

Юрий Анатольевич Овчинников (1934—1988) — академик, Герой Социалистического Труда; с 1970 г. возглавлял Институт биоорганической химии АН СССР им. М. М. Шемякина. Под его руководством разрабатывались актуальные проблемы физико-химии белково-пептидных веществ. Широко известны его монография «Мембрано-активные комплексоны», а также фундаментальный учебник «Биоорганическая химия».

Выяснение взаимосвязи структуры соединения с механизмом его биологического функционирования, т. е. взаимосвязи «структура — функция», является фундаментальной проблемой биоорганической химии. Эта проблема имеет общенаучное значение, особенно важна она для биологии и медицины. Биоорганическая химия вместе с другими научными дисциплинами формирует представления в биологии и медицине на молекулярном уровне и способствует их прогрессу.

В учебнике встречается ряд терминов, заимствованных из биохимии и других дисциплин, большинство которых общеизвестно. Однако во избежание неправильной трактовки приведем краткое содержание некоторых из них. На протяжении всего курса будет проводиться сравнение химических процессов, протекающих *вне организма* и *в условиях организма*. Для их обозначения используются эквивалентные латинские названия — in vitro (вне организма) и in vivo (в организме).

В живом организме протекает множество химических реакций. Совокупность этих реакций называют обменом веществ, или **метаболизмом.** Вещества, образующиеся в клетках, тканях и органах растений и животных в процессе метаболизма, называют **метаболитами.**

Метаболизм включает два направления — катаболизм и анаболизм.

К *катаболизму* относят реакции распада веществ, попадающих в организм с пищей. Как правило, они сопровождаются окислением органических соединений и протекают с выделением энергии.

Анаболизм представляет собой синтез сложных молекул из более простых, в результате которого осуществляется образование и обновление структурных элементов живого организма. Эти реакции обычно требуют затраты энергии.

Термин «биосинтез» применяют по отношению к химическим реакциям, приводящим in vivo к получению какого-либо конкретного класса соединений. Таким образом, анаболизм можно определить как совокупность биосинтетических процессов, протекающих в живом организме.

Метаболические процессы протекают с участием ферментов, т. е. специфических белков, которые находятся в клетках организма и играют роль катализаторов биохимических процессов (биокатализаторы).

Метаболиты — естественные, присущие организму вещества. С другой стороны, существуют соединения, называемые **антиметаболитами**, т. е. являющиеся антагонистами естественных метаболитов. К ним относятся природные или синтетические биологически активные соединения, близкие по строению к метаболитам и вступающие с ними в конкуренцию в биохимических процессах. Антиметаболиты (в силу своего структурного сходства) способны вступать вместо метаболитов в биохимические реакции, которые с их участием будут заканчиваться иным результатом, чем с участием метаболитов.

Часть I

ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Глава 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

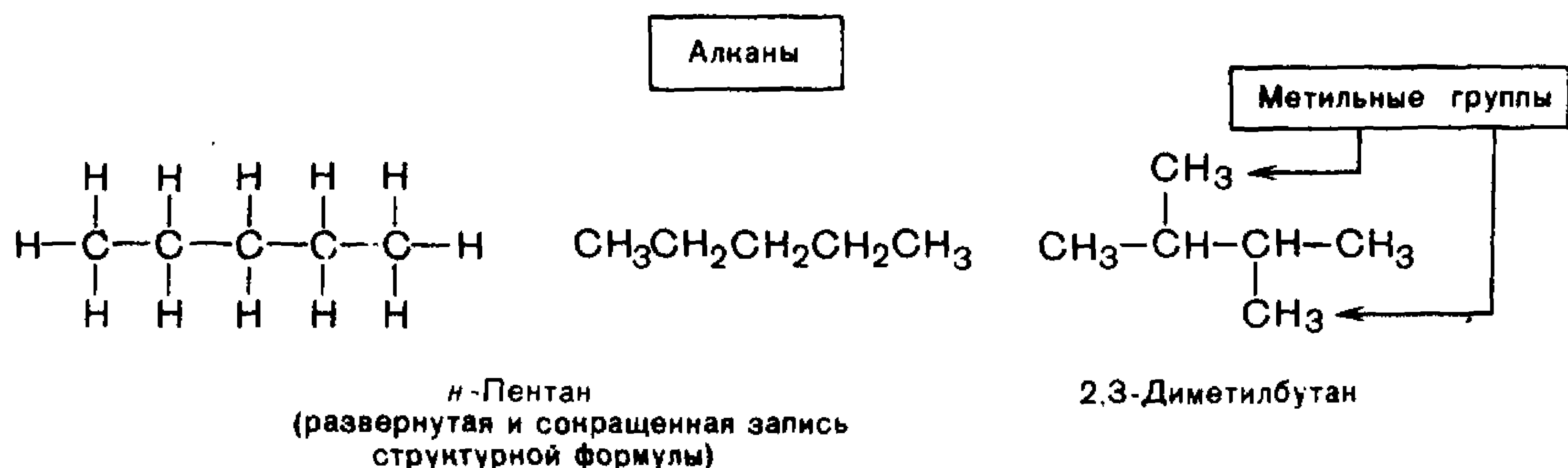
1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

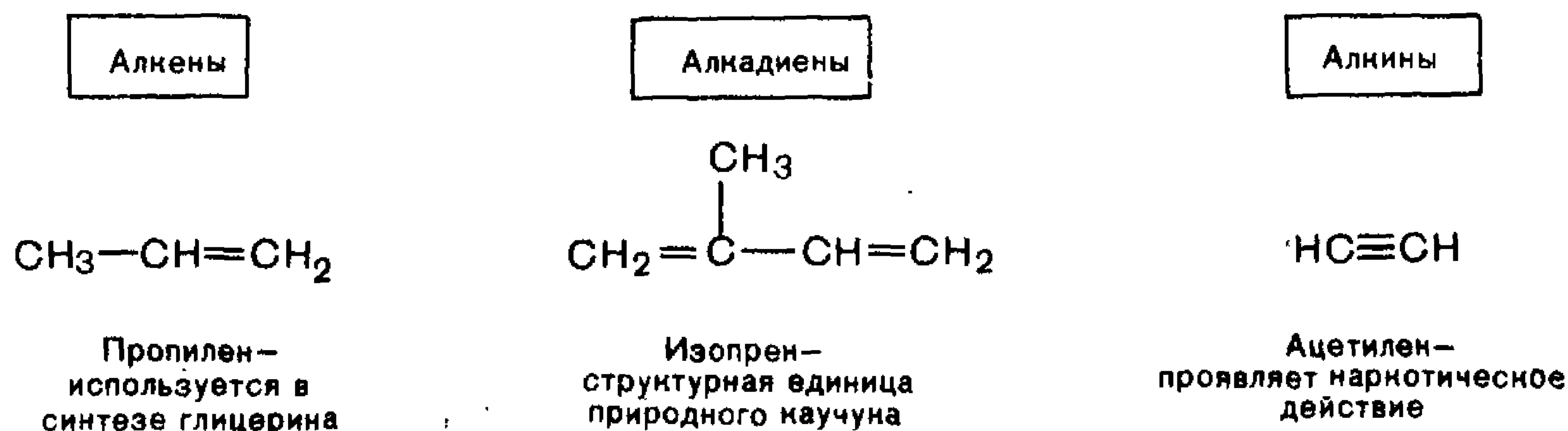
Огромное количество органических соединений, которых в настоящее время насчитывается около 7 млн, классифицируют с учетом строения углеродной цепи (углеродного скелета) и присутствующих в молекуле функциональных групп.

В зависимости от строения углеродной цепи органические соединения делят на ациклические и циклические (рис. 1.1).

Ациклические соединения — соединения с *открытой* (незамкнутой) углеродной цепью. Их простейшими представителями являются алифатические углеводороды.

Алифатические углеводороды содержат только атомы углерода и водорода и могут быть насыщенными (алканы) и ненасыщенными (алкены, алкадиены, алкины). Для изображения их, как и других органических соединений, используют формулы строения, т. е. структурные формулы.





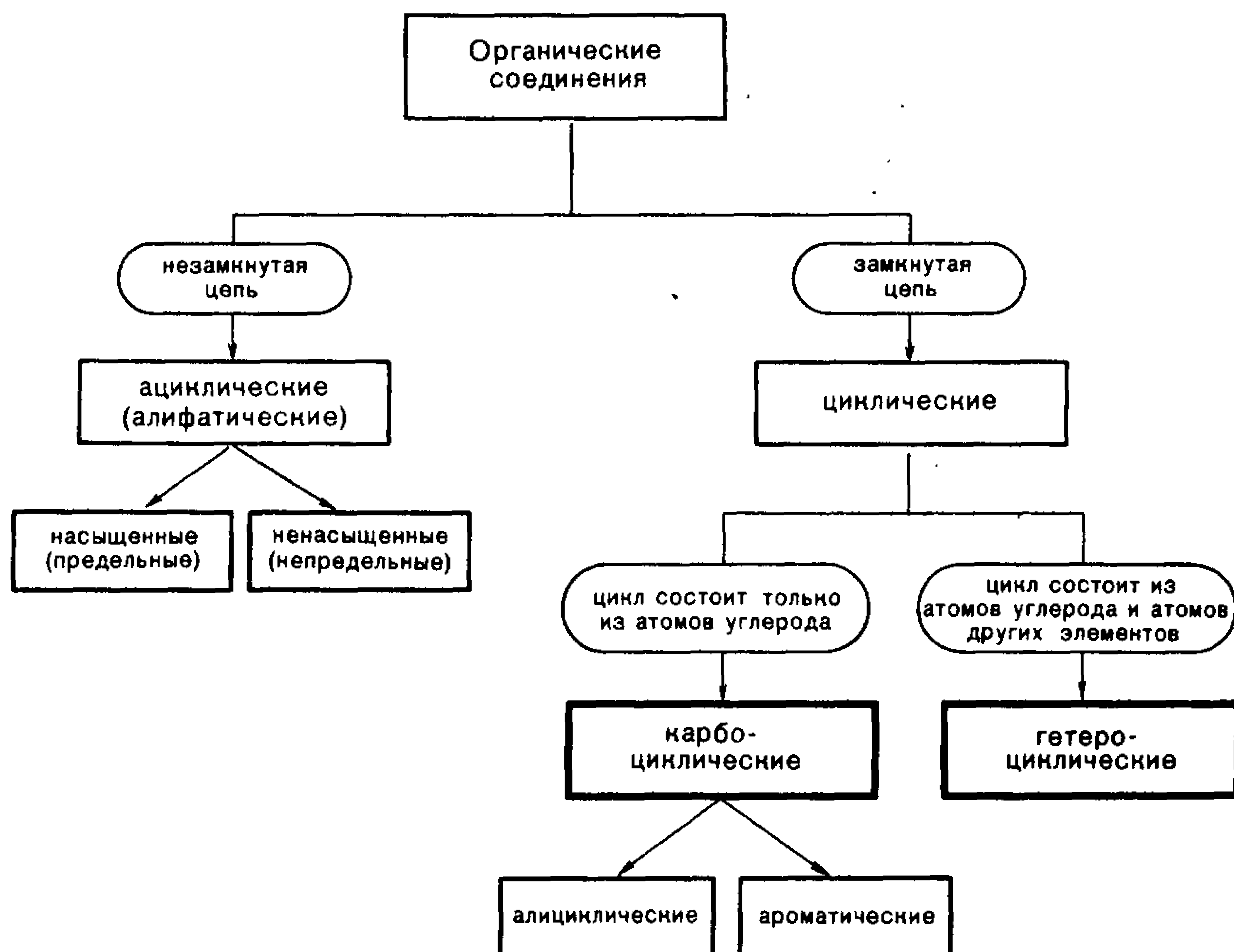


Рис. 1.1. Классификация органических соединений в зависимости от строения углеродного скелета (углеродной цепи).

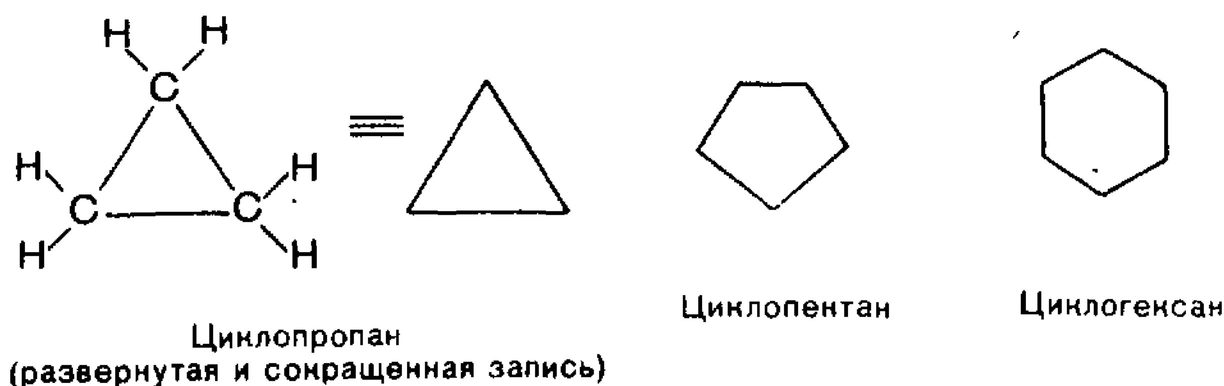
● Структурной формулой называют изображение при помощи химических символов последовательности связывания атомов в молекуле.

Углеродная цепь может быть неразветвленной (например в *н*-пентане) и разветвленной (например в 2,3-диметилбутане и изопрене).

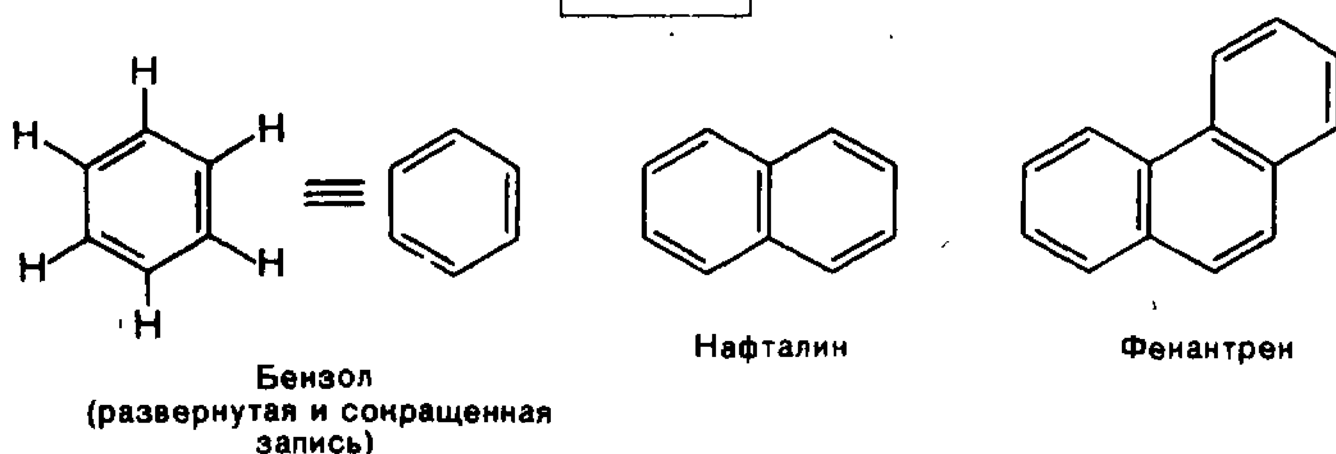
Циклические соединения — соединения с *замкнутой* цепью. В зависимости от природы атомов, составляющих цикл, различают карбоциклические и гетероциклические соединения.

Карбоциклические соединения содержат в цикле только атомы углерода и делятся на две существенно различающиеся по химическим свойствам группы: алифатические циклические (сокращенно алициклические) и ароматические соединения.

Простейшим представителем насыщенных алициклических углеводородов (циклоалканов) служит циклопропан, содержащий трехчленный цикл. Число атомов углерода в циклах может быть различным. Известны большие циклы (макроциклы), состоящие из 30 и более атомов углерода.



Родоначальником ароматических углеводородов (аренов) является бензол. Нафталин и фенантрен относятся к полициклическим аренам, так как содержат конденсированные бензольные кольца.



Гетероциклические соединения содержат в цикле, кроме атомов углерода, один или несколько атомов других элементов — гетероатомов (от греч. heteros — другой, иной) — кислород, азот, серу и др.



Органические соединения можно рассматривать как углеводороды или их производные, полученные путем введения в углеводороды функциональных групп.

● Функциональная группа — атом или группа атомов, определяющие принадлежность соединения к определенному классу и ответственные за его химические свойства.

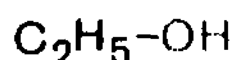
В зависимости от природы функциональных групп производные углеводородов делят на классы. Общие формулы и названия основных классов приведены в табл. 1.1.

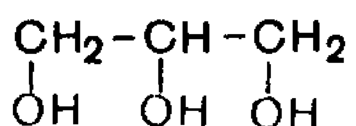
Таблица 1.1. **Основные классы органических соединений**

Функциональная группа[1]		Название класса	Общая формула класса
–F, –Cl, –Br, –I (Hal)	Галогены	Галогенопроизводные	R – Hal
–OH	Гидроксильная	Спирты, фенолы	R –OH
–OR	Алкоксильная	Простые эфиры	R –OR
–SH	Тиольная	Тиолы (тиоспирты, меркаптаны)	R –SH
–SR	Алкилтиольная	Тиоэфиры (сульфиды)	R –SR
$-SO_3H$	Сульфоновая	Сульфокислоты	$R-SO_3H$
$-NH_2$ >NH >N–	Амино	Амины	$R-NH_2$ R_2NH R_3N
$-NO_2$	Нитро	Нитросоединения	$R-NO_2$
–C≡N	Циано	Нитрилы	R –C≡N
>C=O	Карбонильная	Альдегиды Кетоны	R–C(=O)H R–C(=O)–R
–C(=O)OH	Карбоксильная	Карбоновые кислоты	R–C(=O)OH
–C(=O)OR	Алкоксикарбонильная	Сложные эфиры	R–C(=O)OR
$-C(=O)NH_2$	Карбоксамидная	Амиды	$R-C(=O)NH_2$

[1] К функциональным группам иногда причисляют двойную и тройную связи.

Соединения с одной функциональной группой называют монофункциональными (например этанол), с несколькими одинаковыми функциональными группами — полифункциональными (например глицерин), с несколькими разными функциональными группами — гетерофункциональными (например коламин).







Этанол Глицерин Коламин

Все классы органических соединений взаимосвязаны. Переход от одних классов соединений к другим осуществляется в основном за счет превращения функциональных групп без изменения углеродного скелета.

Соединения каждого класса составляют гомологический ряд.

● Гомологический ряд — группа родственных органических соединений с однотипной структурой, каждый последующий член которого отличается от предыдущего на гомологическую разность.

Для углеводородов и их производных гомологической разностью является метиленовая группа $—CH_2—$. Для получения гомологов используют единые методы. Гомологи обладают близкими химическими свойствами и закономерно изменяющимися физическими свойствами. Например, гомологами являются этан C_2H_6 и пропан C_3H_8, метанол CH_3OH и этанол C_2H_5OH, пропановая C_2H_5COOH и бутановая C_3H_7COOH кислоты (в каждой паре гомологов разность в составе равна одной CH_2-группе).

1.2. НОМЕНКЛАТУРА

Номенклатура представляет собой систему правил, позволяющих дать однозначное название каждому индивидуальному соединению. Другими словами, номенклатура — это язык химии, который используется для передачи в названиях соединений их строения. В настоящее время общепринятой является **систематическая номенклатура ИЮПАК** (IUPAC — Международный союз теоретической и прикладной химии).

Однако в органической химии сохраняются и тривиальные (обыденные) названия, использовавшиеся еще до того, как становилось известным строение вещества. В этих названиях, как правило, отражались природные источники и способы получения, особо заметные свойства и области применения. Например, лактоза (молочный сахар) выделена из молока (от лат. lactum — молоко), пальмитиновая кислота выделена из пальмового масла, пировиноградная кислота получена при пиролизе виноградной кислоты, в названии глицерина отражен его сладкий вкус (от греч. glykys — сладкий) и т. д.

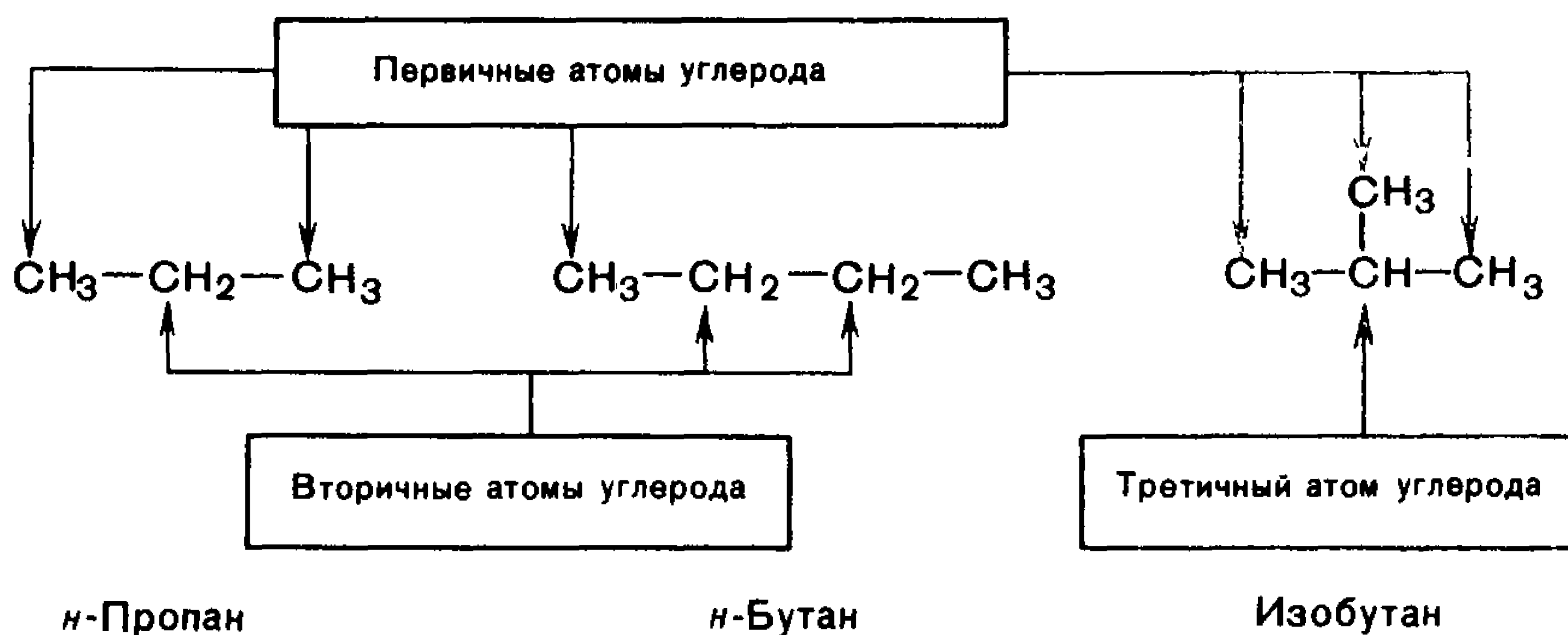
Тривиальные названия особенно распространены среди природных соединений — аминокислот, углеводов, алкалоидов, стероидов. Употребление некоторых укоренившихся тривиальных названий (уксусная кислота, толуол, бензойная кислота и др.) разрешается правилами ИЮПАК.

Для пользования систематической номенклатурой ИЮПАК необходимо знать содержание ряда номенклатурных терминов — органический радикал, родоначальная структура, характеристическая группа, заместитель.

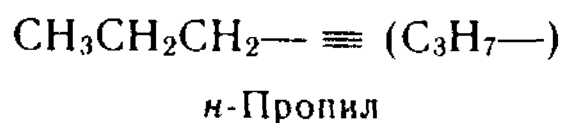
Органический радикал[1] — остаток молекулы, из которой удалены один или несколько атомов водорода, при этом остаются свободными одна или несколько валентностей.

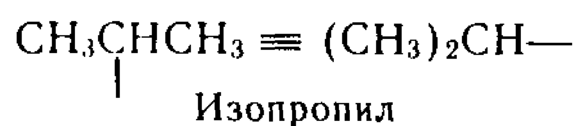
Из двух первых гомологов алканов — метана и этана — получаются одновалентные радикалы — метил CH_3— и этил CH_3CH_2—. Названия одновалентных радикалов обычно получают путем замены суффикса **-ан** на суффикс **-ил**.

Атом углерода, связанный только с одним другим атомом углерода называется первичным, с двумя — вторичным, с тремя — третичным, с четырьмя — четвертичным.

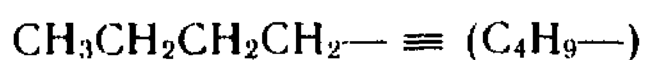


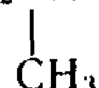
Поэтому каждый последующий гомолог из-за неравноценности атомов углерода дает несколько радикалов. При отнятии водорода от любого из двух первичных атомов углерода пропана получают радикал *н*-пропил (нормальный пропил), а от вторичного атома углерода — радикал изопропил. Бутан и изобутан каждый образуют по два радикала. Буква *н* (нормальный) перед названием радикала указывает, что свободная валентность находится на конце неразветвленной цепи. Приставка *втор* (вторичный) означает, что свободная валентность находится у вторичного атома углерода, а приставка *трет* (третичный) — у третичного.

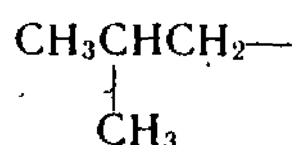


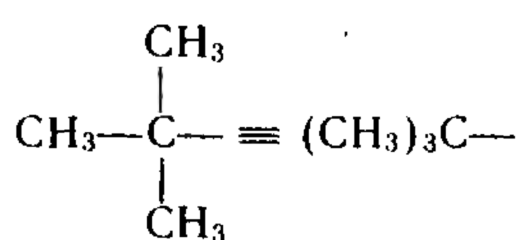


[1] Этот термин не следует путать с термином «свободный радикал», который характеризует атом или группу атомов с неспарённым электроном.


н-Бутил



втор-Бутил

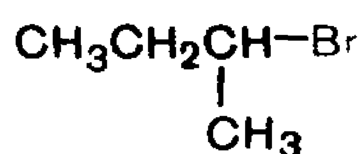

Изобутил

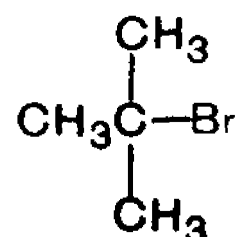

трет-Бутил

Распространенными являются такие углеводородные радикалы, как винил $CH_2{=}CH{-}$, аллил $CH_2{=}CH{-}CH_2{-}$, фенил $C_6H_5{-}$, бензил $C_6H_5CH_2{-}$. Углеводородные радикалы алифатического ряда имеют общее название — алкилы (R), ароматического ряда — арилы (Ar).

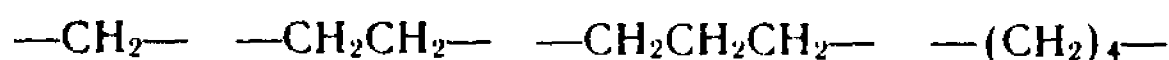
Термины — первичный, вторичный и третичный атомы углерода — используются не только в углеводородах, но и в других классах соединений. Например, галогенопроизводные и спирты в зависимости от того, у какого атома углерода находится функциональная группа, называют первичными, вторичными или третичными.


н-Бутилбромид

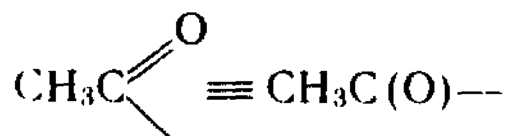

втор-Бутилбромид

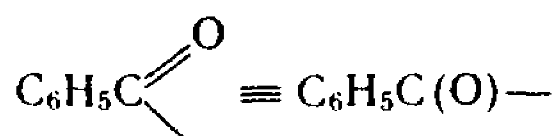

трет-Бутилбромид

Названия двухвалентных радикалов со свободными валентностями на концах углеродной цепи оканчиваются на **-илен**.


Метилен Этилен Триметилен Тетраметилен

Радикалы могут быть образованы не только от углеводородов, но и от других органических соединений, например ацильные радикалы (ацилы) — от карбоновых кислот (при изображении строения в виде линейных структурных формул боковые группы заключают в скобки).

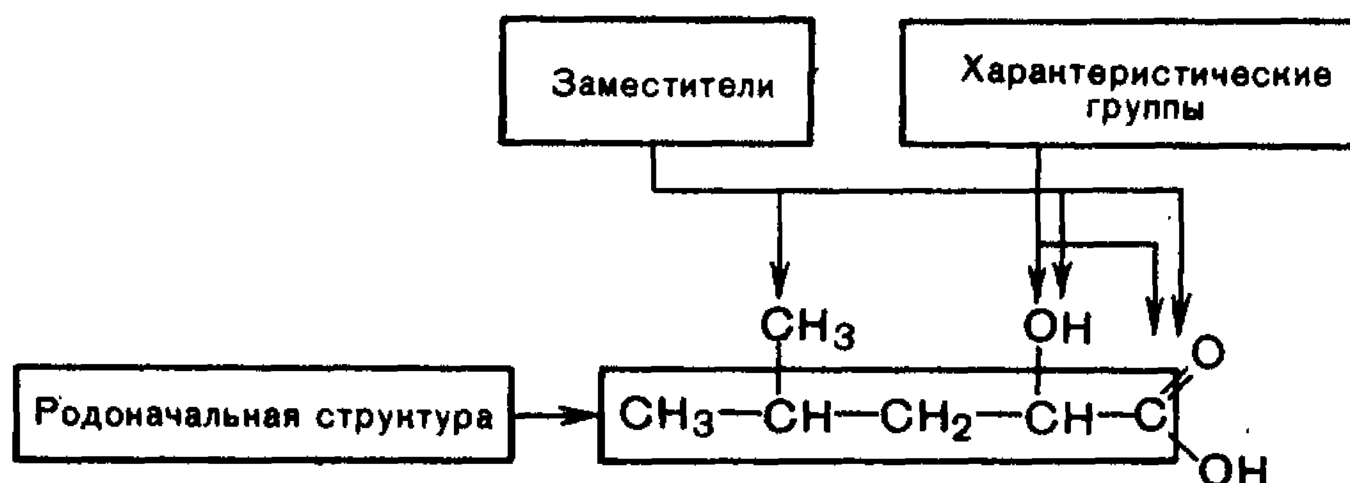

Ацетил


Бензоил

Родоначальная структура — химическая структура, составляющая основу называемого соединения. Например, в качестве родоначальной структуры рассматриваются главная углеродная цепь в ациклических соединениях и цикл в карбоциклических и гетероциклических соединениях.

Характеристическая группа — функциональная группа, связанная с родоначальной структурой или частично входящая в ее состав.

Заместитель — любой атом или группа атомов, замещающие в исходном соединении атом водорода. Таким образом, заместителем может быть любая характеристическая группа или углеводородный радикал, присоединенные к родоначальной структуре.



Наиболее широко в правилах систематической номенклатуры ИЮПАК представлены заместительная и радикально-функциональная номенклатуры[1].

1.2.1. Заместительная номенклатура

В основе заместительной номенклатуры лежит выбор родоначальной структуры. Название строят как сложное слово, состоящее из корня (название родоначальной структуры); суффиксов, отражающих степень ненасыщенности (наличие двойных или тройных связей); префиксов и суффиксов, обозначающих число, характер и местонахождение заместителей.

Заместители подразделяют на два типа: 1) углеводородные радикалы и характеристические группы, обозначаемые только префиксами (табл. 1.2); 2) характеристические группы, обозначаемые как префиксами, так и суффиксами в зависимости от старшинства (табл. 1.3).

Составление названия органического соединения по заместительной номенклатуре производят в описанной ниже последовательности.

1. Определяют старшую характеристическую группу, если она присутствует, и родоначальную структуру соединения.

Старшую характеристическую группу определяют с учетом относительного старшинства характеристических групп (см. табл. 1.3).

В качестве родоначальной структуры используют главную углеродную цепь в ациклических соединениях и основную цикли-

---

[1] Номенклатурные правила ИЮПАК по химии: Пер. с англ./Под ред. Л. А. Яновской. — М.: ВИНИТИ, 1979. — Т. 2. — С. 197.

Таблица 1.2. **Некоторые характеристические группы, обозначаемые только префиксами**

Класс соединений	Группа	Префикс
Галогенопроизводные	—Br, —I, —F, —Cl	Бром, иод, фтор, хлор
Простые эфиры	—OR	Алкокси
Сульфиды	—SR	Алкилтио
Нитросоединения	$—NO_2$	Нитро

Таблица 1.3. **Порядок старшинства характеристических групп, обозначаемых префиксами и суффиксами**

(Убывание старшинства — сверху вниз)

Функциональная группа	Префикс	Суффикс
—(C)OOH[1]	–	овая кислота
—COOH	Карбокси	карбоновая кислота
$—SO_3H$	Сульфо	сульфоновая кислота (сульфонислота)
—(C)≡N	–	нитрил
—(C)(=O)H	Оксо	аль
—C(=O)H	Формил	карбальдегид
—(C)=O	Оксо	он
—OH	Гидрокси[2]	ол
—SH	Меркапто	тиол
$—NH_2$	Амино	амин

[1] Атом углерода, заключенный в скобки, входит в состав родоначальной структуры.
[2] В русской литературе группа OH называлась ранее оксигруппой.

ческую структуру в карбоциклических и гетероциклических соединениях. Главную углеродную цепь в ациклических соединениях выбирают по следующим критериям: 1) максимальное число характеристических групп, обозначаемых как префиксами, так и суффиксами; 2) максимальное число кратных связей; 3) максимальная длина цепи; 4) максимальное число характе-

ристических групп, обозначаемых только префиксами. Каждый последующий критерий используют в том случае, если предыдущий не приводит к однозначному выбору.

2. Нумеруют атомы родоначальной структуры с условием, чтобы старшая характеристическая группа получила наименьший номер. Если это правило не позволяет выбрать однозначно направление нумерации, то цепь (или цикл) нумеруют так, чтобы заместители получили наименьшие номера. В гетероцикле начало нумерации определяет гетероатом.

3. Дают название родоначальной структуре, обозначая старшую характеристическую группу суффиксом. Степень насыщенности родоначальной структуры отражают в ее названии суффиксами: **-ан** в случае насыщенного углеродного скелета, **-ен** — при наличии двойной и **-ин** — тройной связей.

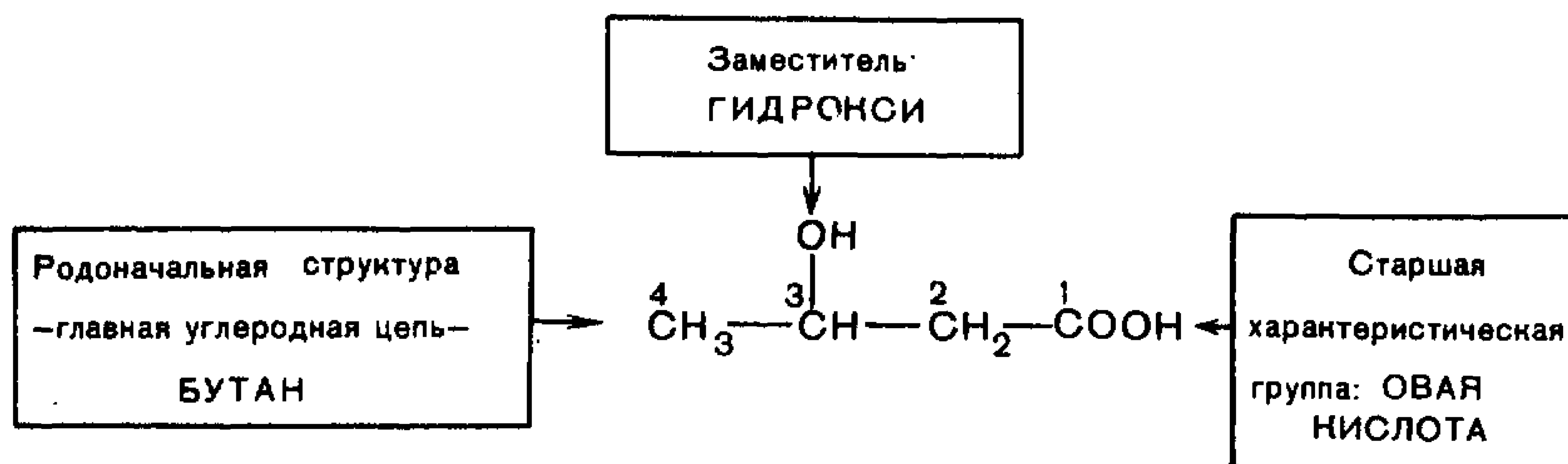
4. Дают название заместителям, обозначаемым префиксами в едином алфавитном порядке.

Общее название соединения по заместительной номенклатуре составляют по следующей схеме.

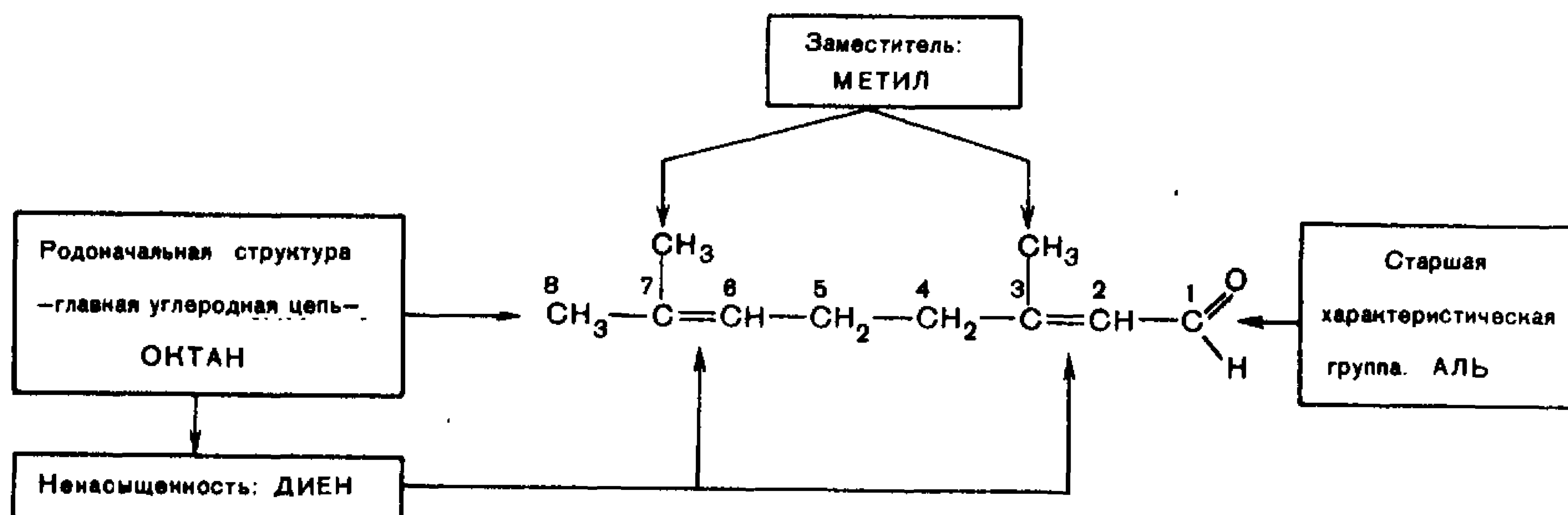
Префиксы	Название родоначальной структуры		Суффикс
	корень	суффикс	
Все заместители в едином алфавитном порядке (кроме старшей характеристической группы)	Главная цепь, основная циклическая или гетероциклическая структура	Степень насыщенности: -ан, -ен, -ин	Только старшая характеристическая группа

Положение каждого заместителя и каждой кратной связи указывают цифрами, соответствующими номеру атома углерода, с которым связан заместитель (для кратной связи указывают наименьший номер). Цифры ставят перед префиксами и после суффиксов (цифра, указывающая положение старшей характеристической группы или кратной связи, может стоять и перед названием родоначальной структуры).

Таким образом, изопрен $CH_2{=}C(CH_3){-}CH{=}CH_2$ будет иметь название 2-метилбутадиен-1,3, коламин $CH_2NH_2{-}CH_2OH$ — 2-аминоэтанол, изомасляный альдегид $CH_3CH(CH_3){-}CH{=}O$ — 2-метилпропаналь, масляная кислота $CH_3(CH_2)_2COOH$ — бутановая кислота, молочная кислота $CH_3CH(OH)COOH$ — 2-гидроксипропановая кислота. Ниже приведены примеры названий по заместительной номенклатуре ИЮПАК более сложных соединений.

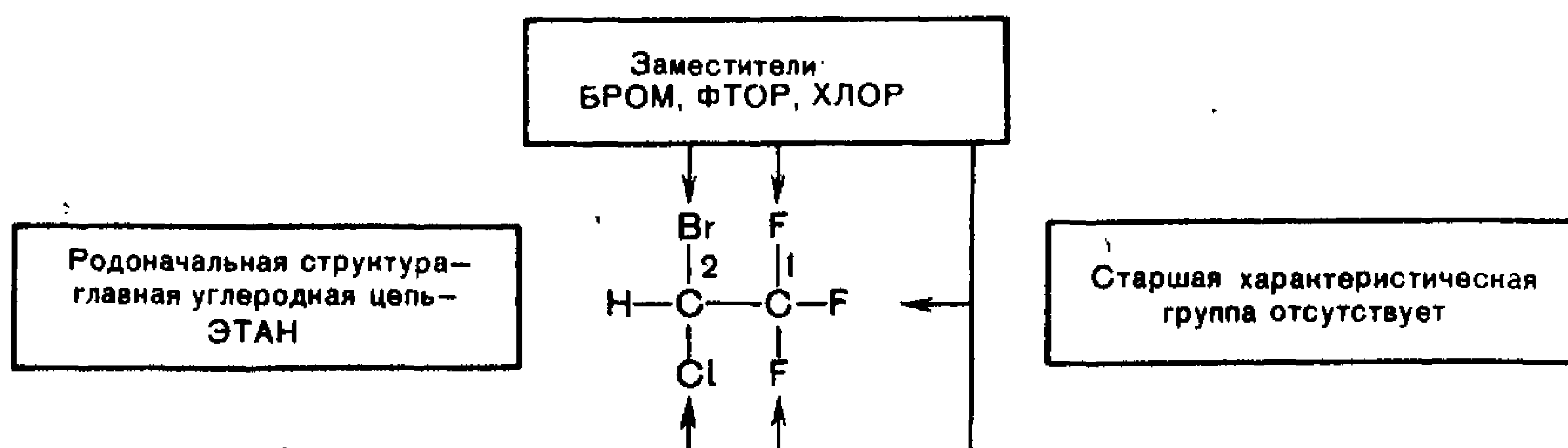


3-Гидроксибутановая кислота–участник обменных процессов в организме



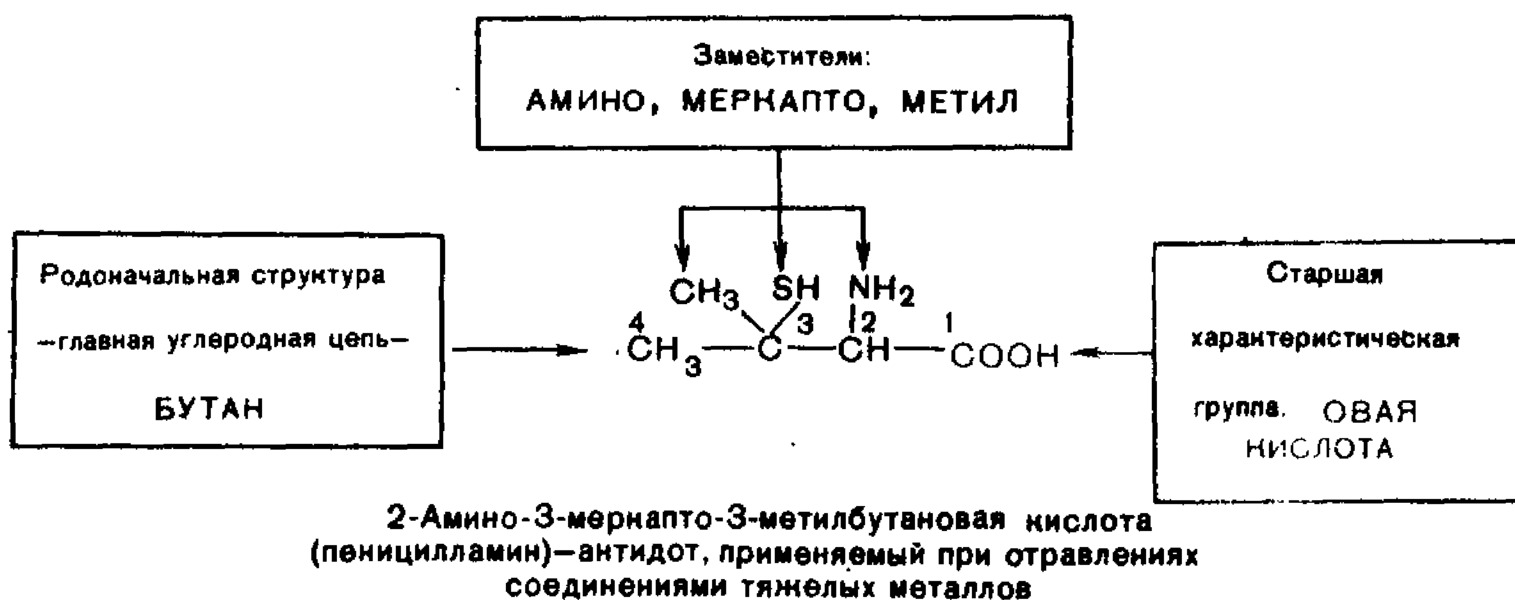
3,7-Диметилоктадиен-2,6-аль (цитраль)–входит в состав препаратов, применяемых для лечения заболеваний глаз

После суффиксов **-овая кислота** или **-аль** можно не указывать положение карбоксильной или альдегидной групп, так как они всегда находятся в начале цепи.

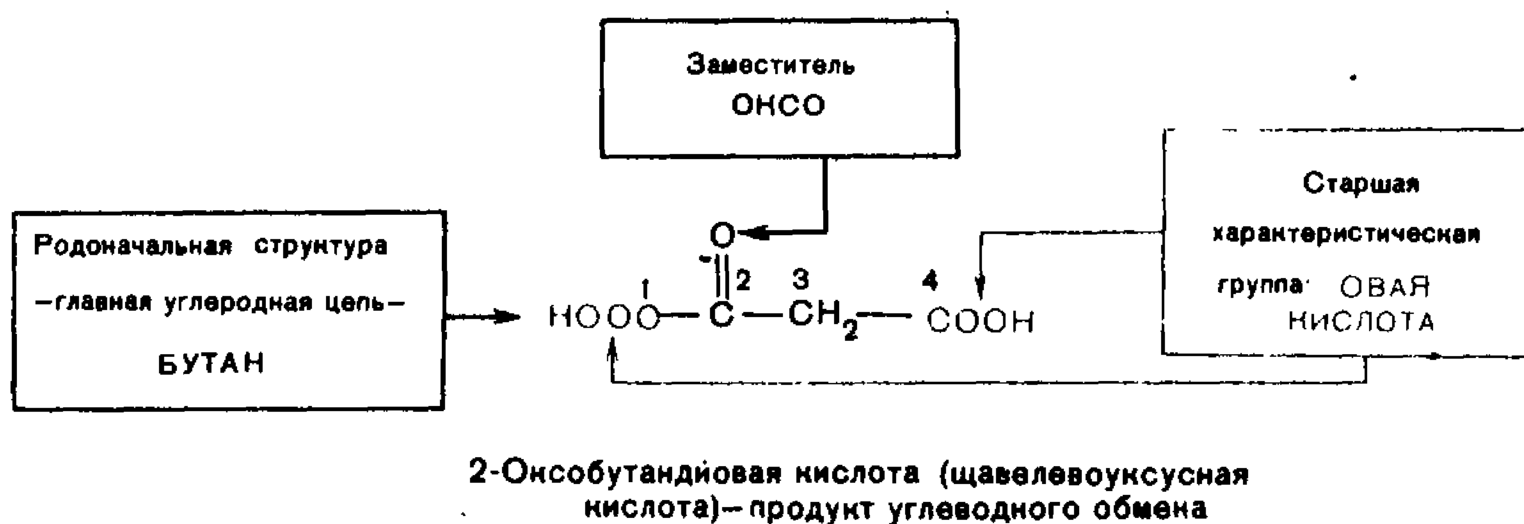


2-Бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтан (фторотан)–средство для ингаляционного наркоза

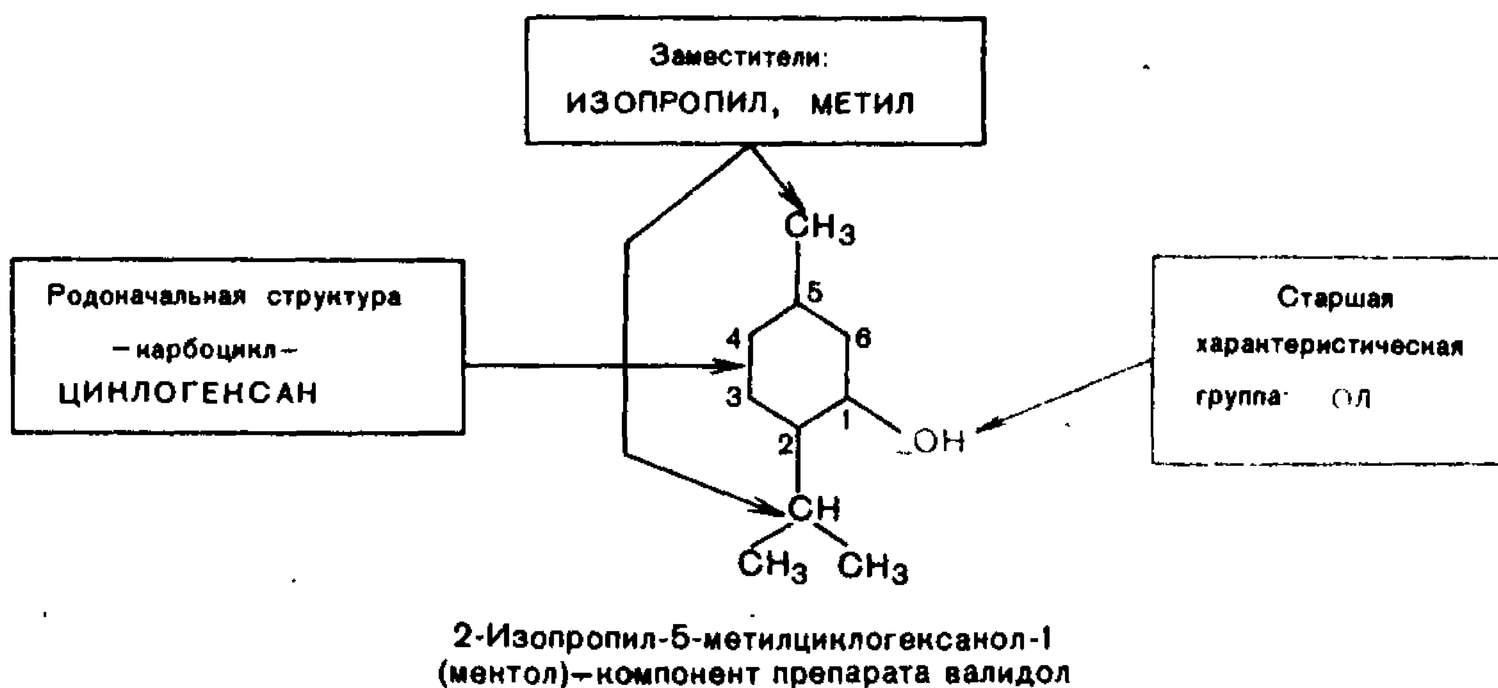
При наличии в соединении нескольких одинаковых заместителей при одном и том же атоме углерода цифра, обозначающая место заместителя, повторяется в названии столько раз, сколько имеется заместителей с добавлением соответствующей умножающей приставки.



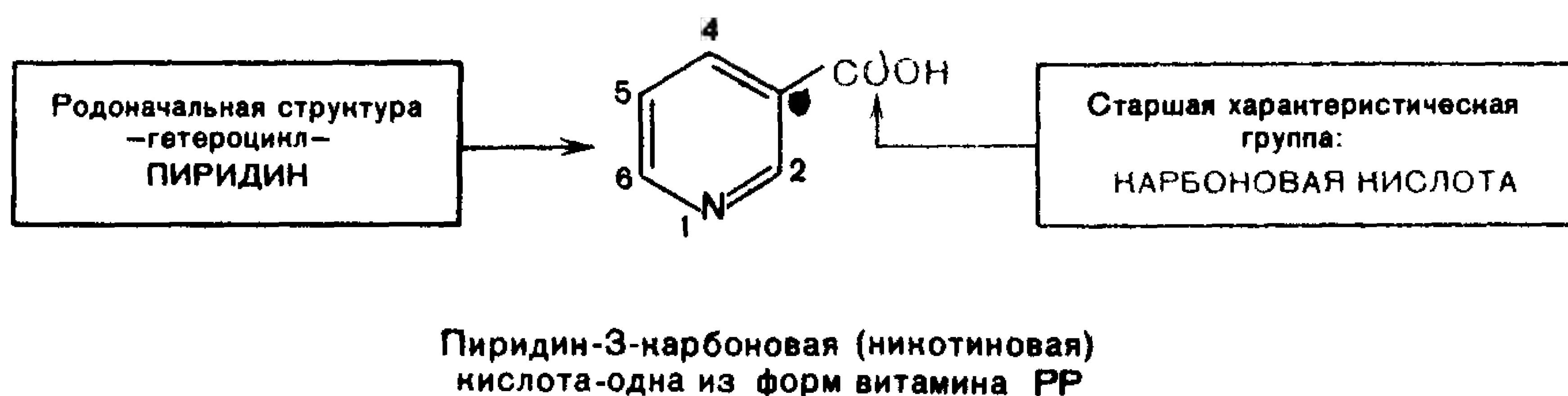
2-Амино-3-меркапто-3-метилбутановая кислота (пеницилламин)—антидот, применяемый при отравлениях соединениями тяжелых металлов



2-Оксобутандиовая кислота (щавелевоуксусная кислота)—продукт углеводного обмена



2-Изопропил-5-метилциклогексанол-1 (ментол)—компонент препарата валидол



Пиридин-3-карбоновая (никотиновая) кислота-одна из форм витамина PP

1.2.2. Радикально-функциональная номенклатура

Радикально-функциональная номенклатура используется реже, чем заместительная. В основном она применяется для некоторых классов органических соединений — спиртов, кетонов, простых эфиров и др.

Для соединений с одной характеристической группой название составляют из названий углеводородных радикалов, а наличие характеристической группы в отличие от заместительной номенклатуры отражают не суффиксом, а названием соответствующего класса соединений (табл. 1.4).

C_2H_5OH	$CH_2{=}CH{-}O{-}CH_3$	$CH_3{-}C({=}O){-}C_6H_5$	$CH_3{-}S{-}CH_3$	C_2H_5Cl
Этиловый спирт	Винилметиловый эфир	Метилфенилкетон	Диметилсульфид	Этилхлорид

Таблица 1.4. **Названия классов соединений, используемые в радикально-функциональной номенклатуре** (в порядке убывания старшинства)

Характеристическая группа	Название класса
—CN	Цианид
>C=O	Кетон
—OH	Спирт
—SH	Гидросульфид
—O—OH	Гидропероксид
—O—	Эфир или оксид
—S—, >SO	Сульфид, сульфоксид
—F, —Cl, —Br, —I	Фторид, хлорид, бромид, иодид

Для соединений с разными характеристическими группами в качестве названия класса используют название более старшего класса, а все остальные группы обозначают префиксами. Например, соединение $CH_2Cl{-}O{-}CH_2Cl$ будет иметь название 1,1′-дихлордиметиловый эфир, или α,α′-дихлордиметиловый эфир. В радикально-функциональной номенклатуре наряду с цифрами сохранилось обозначение местоположения заместителей греческими буквами α, β, γ и т. д.

В симметрично построенных соединениях перед названием соответствующего радикала ставят приставку **ди-**.

$CH_3{-}CH(CH_3){-}CH(CH_3){-}CH_3$	$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$	$C_6H_5{-}C_6H_5$
Диизопропил	Дивинил	Дифенил

Изложенные правила должны служить постоянным руководством при последующем изучении номенклатуры конкретных классов органических соединений и их отдельных представителей. Знание общих правил номенклатуры имеет большое значение, так как в соответствии с ними строятся названия многочисленных лекарственных средств, с которыми врачи будут встречаться в профессиональной деятельности.

▲ **Основные понятия и термины**

Классификация органических соединений
Классы органических соединений
Функциональная группа
Структурная формула
Гомологический ряд
Органический радикал
Родоначальная структура
Характеристическая группа
Заместитель
Правила номенклатуры
— заместительной
— радикально-функциональной

Глава 2

ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ И ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ

Химические свойства органических соединений обусловлены типом химических связей, природой связываемых атомов и их взаимным влиянием в молекуле. Эти факторы в свою очередь определяются электронным строением атомов и взаимодействием их атомных орбиталей.

2.1. ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ-ОРГАНОГЕНОВ

2.1.1. Атомные орбитали

Электрон одновременно обладает свойствами волны и частицы. Для описания его движения вокруг ядра используется волновая функция ψ (x, y, z), где x, y, z — пространственные координаты. Квадрат модуля функции $[\psi]^2$ определяет вероятность нахождения электрона в элементарном объеме, а сама функция описывает орбиталь.

● Часть пространства, в котором вероятность нахождения электрона максимальна, называется атомной орбиталью (*АО*).

Положение орбиталей и занимающих их электронов определяется **квантовыми числами.** *Главное* квантовое число *n* характеризует основной уровень энергии орбитали. *Побочное* (*орбитальное*) квантовое число *l* определяет форму орбитали. При $l=0$ *АО* имеет сферическую форму и обозначается как *s*-орбиталь (рис. 2.1). При $l=1$ *АО* имеет форму объемной восьмерки (два одинаковых лепестка) и называется *p*-орбиталью. Она характеризуется наличием одной узловой плоскости. Вероятность нахождения электрона в этой плоскости равна 0. *Магнитное* квантовое число *m* определяет ориентацию орбитали в пространстве

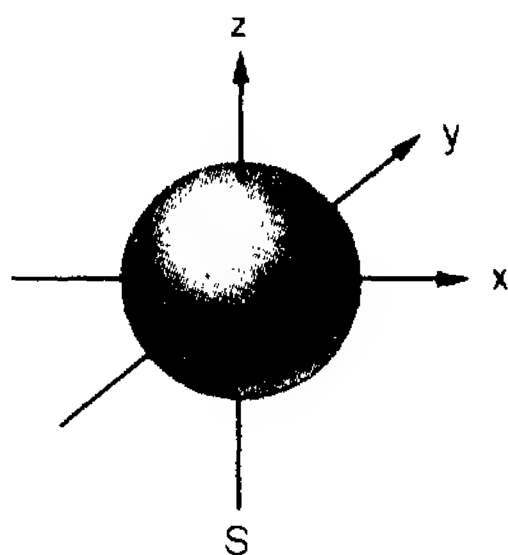


Рис. 2.1. Атомная *s*-орбиталь.

(рис. 2.2). Вращение электрона вокруг собственной оси, называемое спином, характеризуется *спиновым* квантовым числом *s*, принимающим одно из двух значений: $+^1/_2$ или $-^1/_2$.

Общее число электронов, способных заполнить орбитали, на примере двух энергетических уровней показано в табл. 2.1. При заполнении *АО* электронами соблюдаются три основные правила.

Принцип устойчивости. *АО* заполняются электронами в порядке повышения их энергетических уровней:

$$1s<2s<2p<3s<3p<4s<3d,$$

т. е. сначала заполняются орбитали с меньшей энергией.

Принцип Паули. На одной *АО* могут находиться только 2 электрона с противоположными спинами.

Правило Гунда. Электроны располагаются на *АО* так, чтобы сохранялось наибольшее число электронов с параллельными спинами, т. е. на *АО* с одинаковой энергией, так называемых вырожденных орбиталях, электроны стремятся расположиться поодиночке.

Важнейшие органогены являются в основном элементами второго (C, N, O) и третьего (P, S, Cl) периодов периодической системы. В химических превращениях принимают участие электроны внешнего электронного уровня — валентные электроны (табл. 2.2).

2.1.2. Гибридизация орбиталей

В органической химии широко используется представление о **гибридных орбиталях** атома углерода и других элементов. Понятие о гибридизации орбиталей необходимо в тех случаях, когда число неспаренных электронов в основном состоянии атома

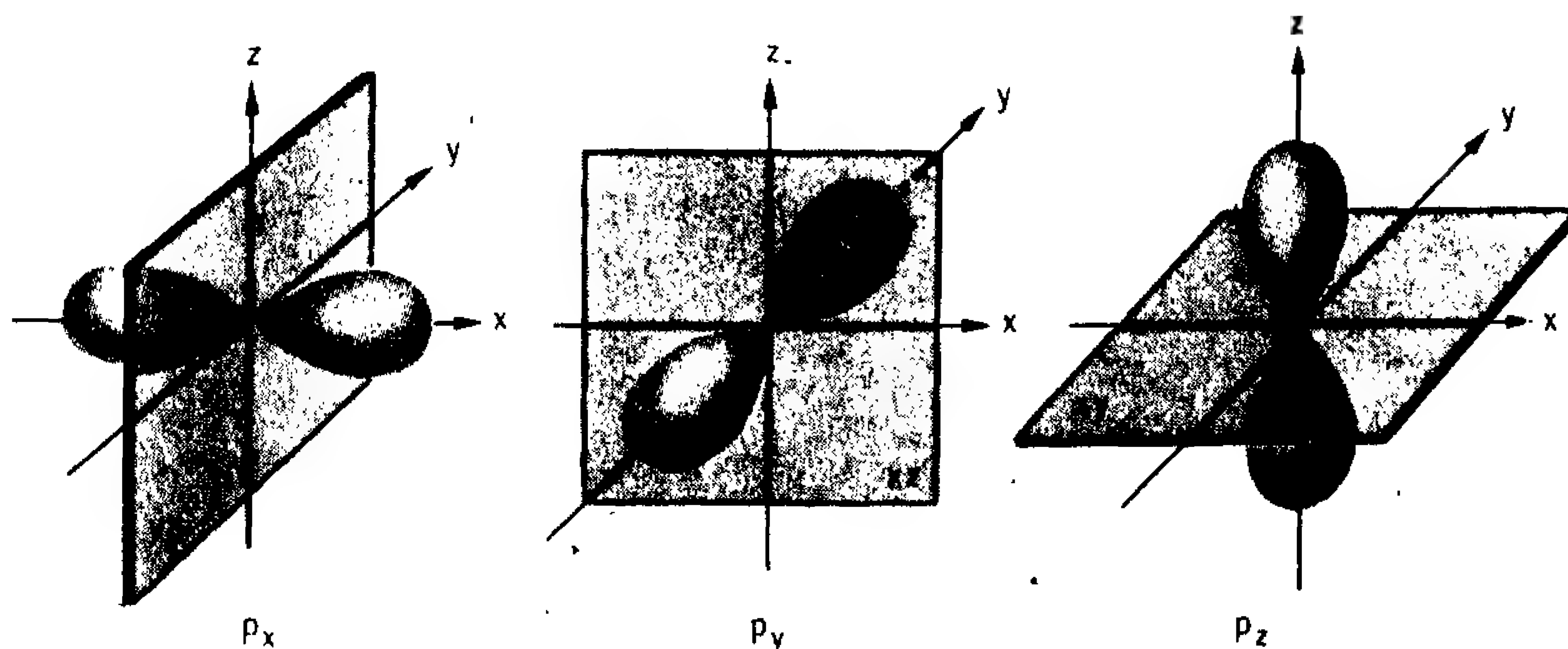


Рис. 2.2. Атомные *р*-орбитали (показаны узловые плоскости).

Таблица 2.1. **Заполнение орбиталей двух энергетических уровней**

Основной энергетический уровень, n	Максимальное число электронов, $2n^2$	Символы орбиталей	
		$l=0$	$l=1$
1	2	1s	
2	8	2s	$2p_x$, $2p_y$, $2p_z$

Таблица 2.2. **Электронная конфигурация элементов-органогенов** (цветом выделены валентные электроны)

Элемент	Атомный номер	Заполнение орбиталей				
		1s	2s	2p	3s	3p
H	1	1				
C	6	2	2	2		
N	7	2	2	[illegible]		
O	8	2	2	[illegible]		
P	15	2	2	[illegible]	[illegible]	[illegible]
S	16	2	2	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Cl	17	2	2	[illegible]	[illegible]	[illegible]

меньше числа образуемых связей. Постулируется, что различные атомные орбитали, имеющие близкие значения уровня энергии, взаимодействуют между собой, образуя гибридные орбитали с одинаковой формой и энергией.

Гибридные орбитали за счет большего перекрывания образуют более прочные связи по сравнению с негибридизованными орбиталями. В зависимости от числа вступивших в гибридизацию орбиталей атом углерода может находиться в одном из трех состояний гибридизации.

1. sp^3-**Гибридизация** (рис. 2.3, *а*). В результате этого процесса атом углерода из основного состояния $1s^22s^22p^2$ (рис. 2.4, а) за счет перемещения электрона с 2s- на 2p-орбиталь переходит в возбужденное состояние $1s^22s2p^3$. При смешении четырех внешних *АО* возбужденного атома углерода (одной 2s- и трех 2p-орбиталей) возникают четыре равноценные sp^3-гибридные орбитали. Они имеют форму объемной восьмерки, одна из лопастей которой значительно больше другой. Вследствие взаимного отталкивания sp^3-гибридные *АО* направлены в пространстве к вершинам тетраэдра и углы между ними равны 109,5° (наиболее выгодное расположение).

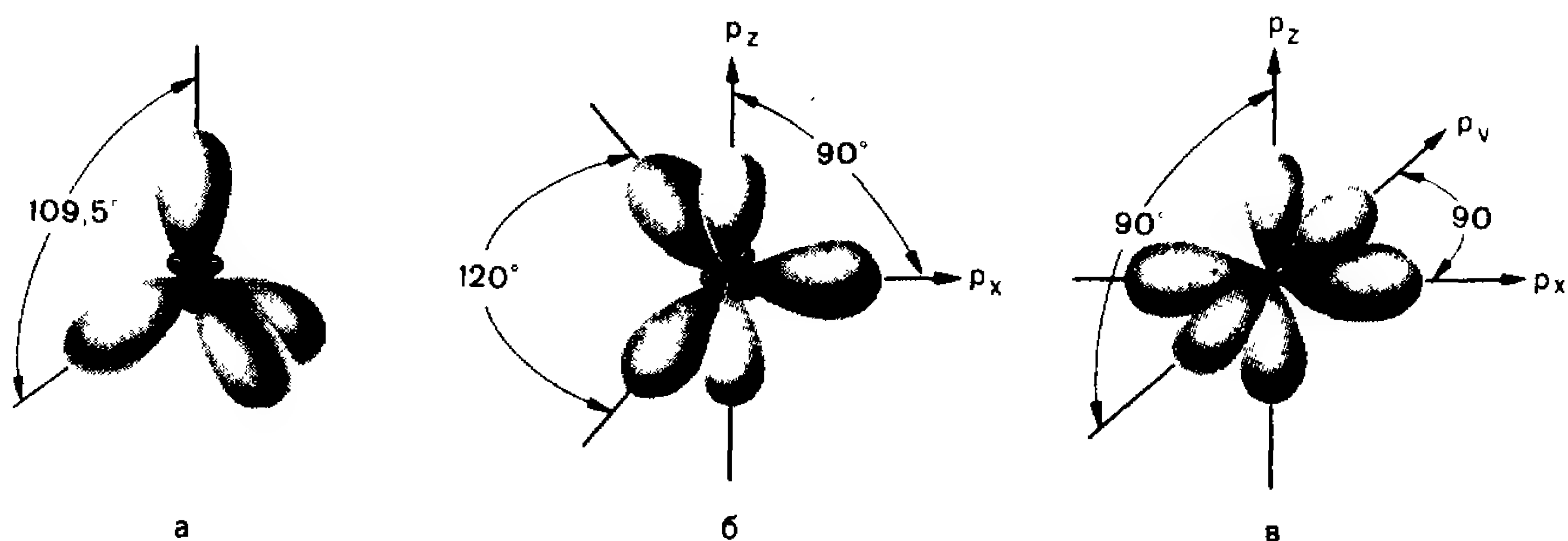


Рис. 2.3. Виды гибридизации атома углерода (цветом показаны негибридизованные *p-АО*). Объяснение в тексте.

Каждая гибридная орбиталь заполняется одним электроном. Атом углерода в состоянии sp^3-гибридизации имеет электронную конфигурацию $1s^2$ $(2sp^4)^1$ (рис. 2.4, б). Такое состояние гибридизации характерно для атомов углерода в насыщенных углеводородах (алканах) и соответственно в алкильных радикалах их производных.

2. sp^2-**Гибридизация** (рис. 2.3, б). В результате смешения одной 2*s*-и двух 2*p-АО* возбужденного атома углерода образуются три равноценные sp^2-гибридные орбитали, располагающиеся в одной плоскости под углом 120°. Негибридизованная $2p_z$-*АО* находится в перпендикулярной плоскости. Атом углерода в состоянии sp^2-гибридизации имеет электронную конфигурацию $1s^2(2sp^2)^3 2p$ (рис. 2.4, в). Такой атом углерода характерен для неиасыщенных углеводородов (алкенов) и соответствующих радикалов, а также некоторых функциональных групп, например карбонильной, карбоксильной и др. (см. табл. 1.1).

3. *sp*-**Гибридизация** (рис. 2.3, в). При смешении одной 2*s*- и одной 2*p*-орбиталей возбужденного атома углерода образуются

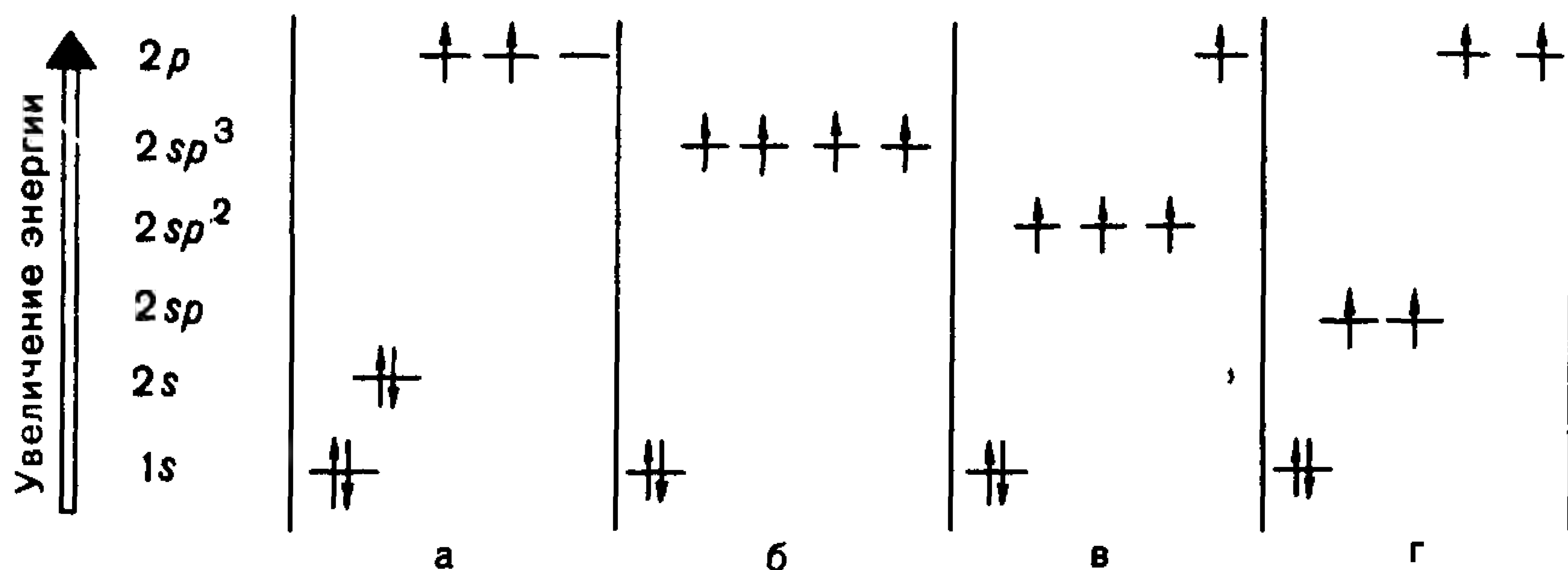


Рис. 2.4. Распределение электронов по орбиталям у атома углерода в основном и гибридизованных состояниях. Объяснение в тексте.

две равноценные *sp*-гибридные *АО*, расположенные линейно под углом 180°. Оставшиеся негибридизованными две 2*p*-*АО* располагаются во взаимноперпендикулярных плоскостях. Атом углерода в состоянии *sp*-гибридизации имеет электронную конфигурацию $1s^2(2sp)^2 2p^2$ (рис. 2.4, г). Такой атом встречается в соединениях, имеющих тройную связь, например алкинах, нитрилах (см. табл. 1.1).

В гибридизованном состоянии могут находиться и атомы других элементов. Например, атом азота в ионе аммония NH_4^+ и соответственно алкиламмония RNH_3^+ находится в состоянии sp^3-гибридизации; в пирроле и пиридине (см. 2.3.2) — sp^2-гибридизации; в нитрилах — *sp*-гибридизации.

2.2. КОВАЛЕНТНЫЕ СВЯЗИ

Основным типом химических связей в органических соединениях являются ковалентные связи.

● Ковалентной называется химическая связь, образованная за счет обобществления электронов связываемых атомов.

Эти обобществленные электроны занимают молекулярные орбитали (*МО*). *МО* является, как правило, многоцентровой орбиталью и заполняющие ее электроны делокализованы (рассредоточены). Заполнение *МО* электронами происходит с соблюдением принципа Паули. Таким образом, *МО*, как и *АО*, может быть вакантной, заполненной одним электроном или двумя электронами с противоположными спинами.

Для квантовомеханического описания ковалентной связи используют два основных подхода: метод валентных связей (*ВС*) и метод молекулярных орбиталей (*МО*).

В основе метода *ВС* лежит представление о спаривании электронов, происходящем при перекрывании *АО*. Обобщенная пара электронов с противоположными спинами образует между ядрами двух атомов область с повышенной электронной плотностью, притягивающую оба ядра. Возникает двухэлектронная ковалентная связь. *АО* в молекуле сохраняют свою индивидуальность. Оба спаренных электрона остаются на *АО* связанных атомов, т. е. они локализованы между ядрами.

По методу *МО* электроны связи (не обязательно два) не локализованы на *АО* определенных атомов, а находятся на *МО*, представляющих собой линейную комбинацию атомных орбиталей (*ЛКАО*) всех атомов, составляющих молекулу (линейная комбинация означает, что волновые функции ψ берутся в первой степени). Число образующихся *МО* равно числу перекрывающихся *АО*. По методу *МО* перекрывание (линейная комбинация) двух *АО* приводит к образованию двух *МО* — связывающей и разрыхляющей.

МО, полученная при сложении волновых функций (атомных орбиталей) и обладающая меньшей энергией, чем образующие ее *АО*, называется **связывающей**. Нахождение электронов на ней уменьшает общую энергию молекулы и обеспечивает связывание атомов.

МО с высокой энергией, полученная путем вычитания волновых функций, называется **разрыхляющей** (антисвязывающей). Для разрыхляющей *МО* вероятность нахождения электронов между ядрами равна 0. Эта орбиталь вакантна.

Кроме связывающих и разрыхляющих существуют **несвязывающие** *МО*;

обозначаемые *n-МО*. По величине энергии они располагаются между связывающими и разрыхляющими *МО*. *n-МО* образуются за счет *АО*, несущих неподеленную пару электронов, не участвующих в химической связи (*n*-электроны).

2.2.1. σ- и π-Связи

Существуют два типа ковалентной связи: σ (сигма)- и π (пи)-связи.

● σ-Связью называется одинарная ковалентная связь, образованная при перекрывании *АО* по прямой (оси), соединяющей ядра двух связываемых атомов с максимумом перекрывания на этой прямой.

σ-Связь может возникать при перекрывании любых (*s*-, *p*-, гибридных) *АО*. У органогенов (углерод, азот, кислород, сера) в образовании σ-связей могут принимать участие гибридные орбитали, обеспечивающие более эффективное перекрывание. На рис. 2.5 показано образование σ-связи между атомами углерода за счет осевого перекрывания их гибридных sp^3-*АО* и σ-связей С—Н путем перекрывания гибридной sp^3-*АО* углерода и *s*-*АО* водорода.

Кроме осевого возможен еще один вид перекрывания — боковое перекрывание *р-АО*, приводящее к образованию π-связи (рис. 2.6).

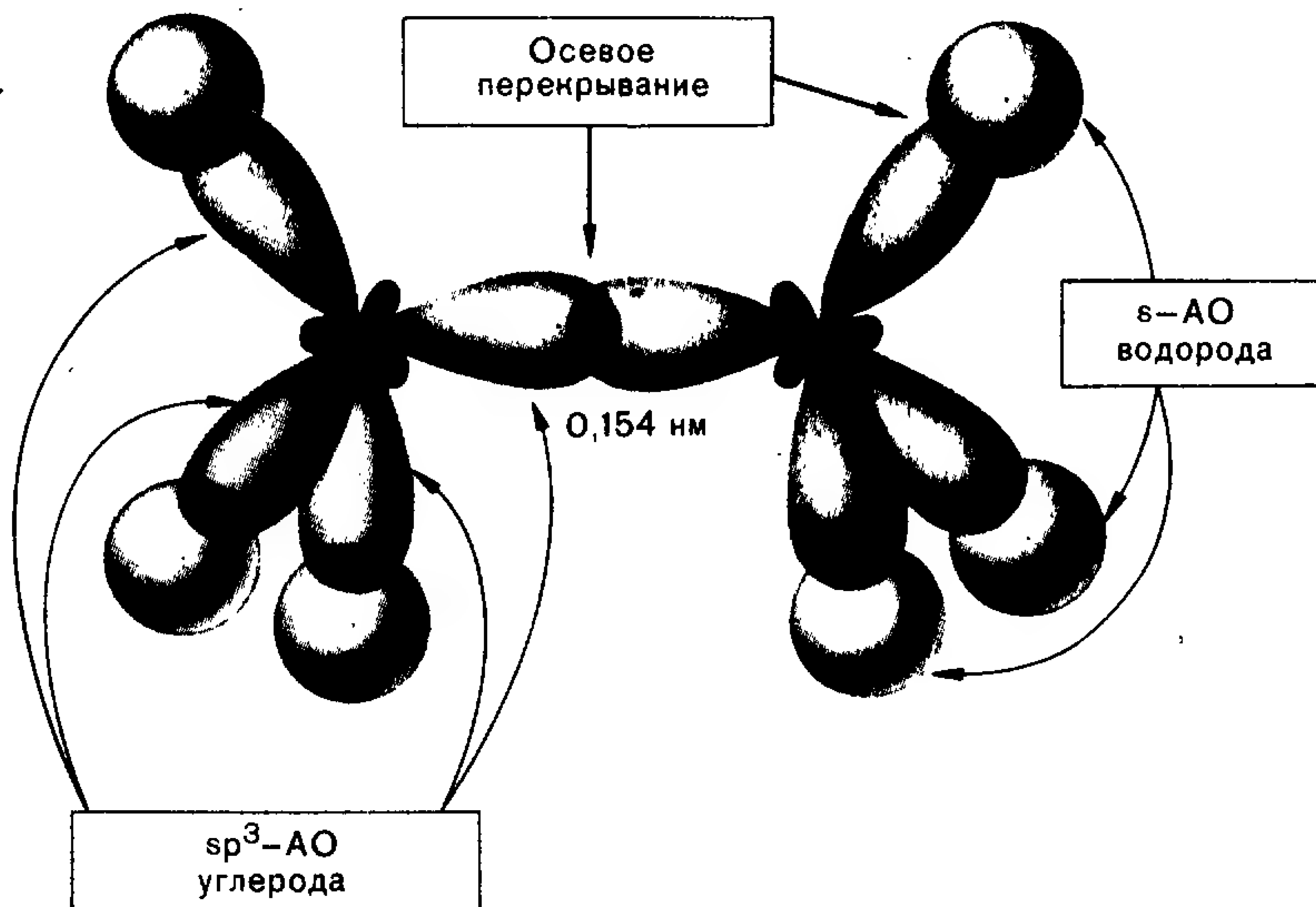


Рис. 2.5. Образование σ-связей в этане путем осевого перекрывания *АО*.

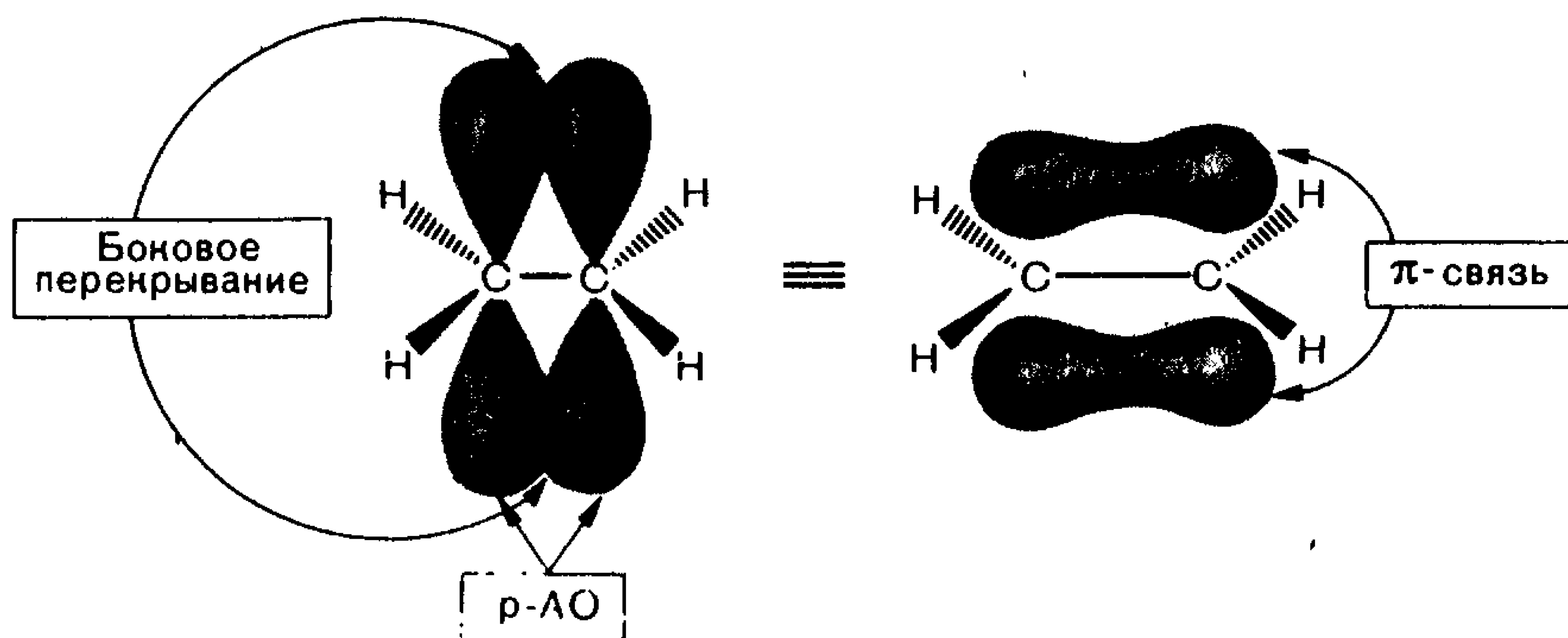


Рис. 2.6. Образование π-связи в этилене за счет бокового перекрывания *p-AO*.

● π-Связью называется связь, образованная при боковом перекрывании негибридизованных *p-AO* с максимумом перекрывания по обе стороны от прямой, соединяющей ядра атомов.

Встречающиеся в органических соединениях кратные связи являются сочетанием σ- и π-связей: двойная — одной σ- и одной π-, тройная — одной σ- и двух π-связей.

Свойства ковалентной связи выражаются через ее количественные характеристики — энергию, длину, полярность, поляризуемость.

Энергия связи представляет собой энергию, выделяющуюся при ее образовании или необходимую для разъединения двух связанных атомов. Энергия служит мерой прочности связи: чем больше энергия, тем связь прочнее (табл. 2.3).

Длина связи — это расстояние между центрами связанных атомов. Двойная связь короче одинарной, а тройная — короче двойной. Для связей между атомами углерода, находящихся в разном состоянии гибридизации, характерна общая закономерность — с увеличением доли *s*-орбитали в гибридной орбитали уменьшается длина связи. Например, в ряду соединений пропан $CH_3CH_2CH_3$, пропен $CH_3CH{=}CH_2$, пропин $CH_3C{\equiv}CH$ длина связи CH_3—C соответственно равна 0,154, 0,150 и 0,146 нм.

Полярность связи обусловлена неравномерным распределением (поляризацией) электронной плотности. Полярность молекулы количественно оценивают величиной ее дипольного момента, измеряемого в кулон-метрах или дебаях ($1\ Д = 3{,}4 \times 10^{-30}$ Кл·м). Из дипольных моментов молекулы могут быть вычислены дипольные моменты отдельных связей (см. табл. 2.3). Чем больше дипольный момент, тем связь полярнее. Причиной полярности связи служит различие в электроотрицательности связанных атомов.

Электроотрицательность характеризует способ-

Таблица 2.3. **Основные характеристики ковалентных связей**

Связь	Вид гибридизации атома углерода	Энергия (средние значения), кДж/моль (ккал/моль)[1]	Длина связи, нм	Дипольный момент, Д
C—C	sp^3	348(83)	0,154	0
C=C	sp^2	620(148)	0,134	0
C≡C	sp	814(194)	0,120	0
C—H	sp^3	414(99)	0,110	0,40
C—H	sp^2	435(104)	0,107	—
C—O	sp^3	344(82)	0,143	0,70
C=O	sp^2	708(169)	0,121	2,40
C—F	sp^3	473(116)	0,140	1,39
C—Cl	sp^3	331(79)	0,176	1,47
C—Br	sp^3	277(60)	0,194	1,42
C—I	sp^3	239(57)	0,213	1,25
C—N	sp^3	293(70)	0,147	0,45
C—S	sp^3	260(62)	0,181	0,80
O—H	—	460(111)	0,096	1,51
N—H	—	390(93)	0,101	1,31
S—H	—	348(83)	0,130	0,70

[1] В единицах СИ 1 ккал = 4,184 кДж.

ность атома в молекуле удерживать валентные электроны. С увеличением электроотрицательности атома возрастает степень смещения в его сторону электронов связи.

Основываясь на значениях энергии связей, американский химик Л. Полинг предложил количественную характеристику электроотрицательности атомов (шкала Полинга).

Л. К. Полинг (род. 1901) — профессор Станфордского университета, один из крупнейших специалистов в области теории химического строения. Ряд его работ посвящен изучению причин болезней на молекулярном уровне. Удостоен Нобелевской премии в области химии (1954). Активный борец за мир, лауреат Нобелевской премии мира (1962) и Международной Ленинской премии «За укрепление мира между народами» (1970).

В шкале Полинга типичные металлы и элементы-органогены располагаются в следующий ряд по величине электроотрицательности:

Na	Li	H	S	C	I	Br	Cl	N	O	F
0,9	1,0	2,1	2,5	2,5	2,5	2,8	3,0	3,0	3,5	4,0

Электроотрицательность не является абсолютной константой элемента. Она зависит от эффективного заряда ядра, вида гибридизации *АО* и влияния заместителей. Например, электроотрицательность атома углерода, находящегося в состоянии sp^2- или sp-гибридизации выше, чем в состоянии sp^3-гибридизации, что связано с увеличением в гибридной орбитали доли s-орбитали. При переходе атомов из sp^3- в sp^2- и далее в sp-гибридизованное состояние постепенно уменьшается протяженность гибридной ор-

битали (особенно в направлении, обеспечивающем наибольшее перекрывание при образовании σ-связи), а это означает, что в такой же последовательности максимум электронной плотности располагается все ближе к ядру соответствующего атома.

В случае неполярной или практически неполярной ковалентной связи разность в электроотрицательности связанных атомов равна или близка к нулю. С увеличением разности в электроотрицательности возрастает полярность связи. При разности до 0,4 говорят о слабо полярной, более 0,5 — сильно полярной ковалентной связи и более 2,0 — ионной связи. Полярные ковалентные связи предрасположены к гетеролитическому разрыву (см. 4.2).

Поляризуемость связи выражается в смещении электронов связи под влиянием внешнего электрического поля, в том числе и другой реагирующей частицы. Поляризуемость определяется подвижностью электронов. Электроны тем подвижнее, чем дальше они находятся от ядер. По поляризуемости π-связь значительно превосходит σ-связь, так как максимум электронной плотности π-связи располагается дальше от связываемых ядер. Поляризуемость в значительной мере определяет реакционную способность молекул по отношению к полярным реагентам.

Индуктивный эффект. Наличие в молекуле полярной σ-связи вызывает поляризацию ближайших двух — трех σ-связей и ведет к возникновению частичных зарядов на соседних атомах.



Таким образом, заместители вызывают поляризацию не только «своей», но и соседних σ-связей. Такой вид передачи влияния атомов называется индуктивным и обозначается *I*.

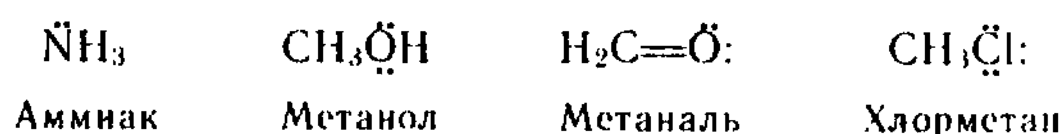
● Индуктивный эффект — передача электронного влияния заместителей по цепи σ-связей.

Индуктивный эффект из-за слабой поляризуемости σ-связи затухает через три — четыре связи в цепи. Его действие наиболее сильно проявляется на атоме углерода, соседнем с тем, у которого находятся заместители. Направление индуктивного эффекта заместителя принято качественно оценивать путем сравнения с атомом водорода, индуктивный эффект которого принят за 0. Графически действие *I*-эффекта изображают стрелкой, совпадающей с положением валентной черточки и направленной острием в сторону более электроотрицательного атома.

Заместитель (X), притягивающий электронную плотность σ-связи сильнее, чем атом водорода, проявляет отрицательный индуктивный эффект (—*I*). Такие заместители в целом снижают электронную плотность системы и их называют *электроноакцепторными*. К ним относятся большинство функциональных групп (галогены, OH, NO_2, COOH и др.) и катионы.

Если заместитель (Y) по сравнению с атомом водорода смещает электронную плотность σ-связи в сторону атома углерода цепи, то он проявляет п о л о ж и т е л ь н ы й индуктивный эффект (+*I*). Такие заместители ведут к повышению электронной плотности в цепи и называются *электронодонорными*. К их числу относятся алкильные (метильные, этильные и т. д.) группы, металлы и анионы.

n-**Электроны.** Помимо электронов, участвующих в образовании σ- и π-связей, многие атомы в молекулах органических соединений имеют на внешнем электронном уровне неподеленную пару электронов, не принимающую участия в образовании связи. Носителями неподеленных пар электронов (*n*-электронов) являются атомы азота, кислорода, серы, галогенов.

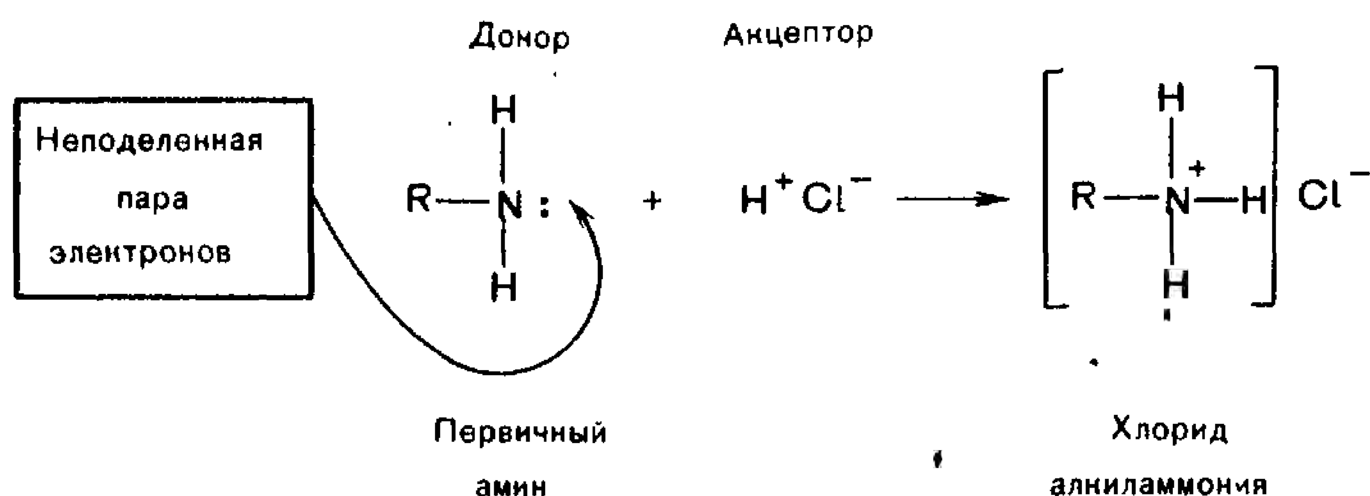


Неподеленные пары электронов играют важную роль в проявлении химических свойств соединений. В частности, они ответственны за способность соединений вступать в донорно-акцепторное взаимодействие.

2.2.2. Донорно-акцепторные связи

Перекрывание двух одноэлектронных *АО* — не единственный путь образования ковалентной связи. Ковалентная связь может образовываться при взаимодействии заполненной двухэлектронной орбитали одного атома (донора) с вакантной орбиталью другого атома (акцептора). Донорами служат соединения, содержащие либо орбитали с неподеленной парой электронов, либо π-*МО*.

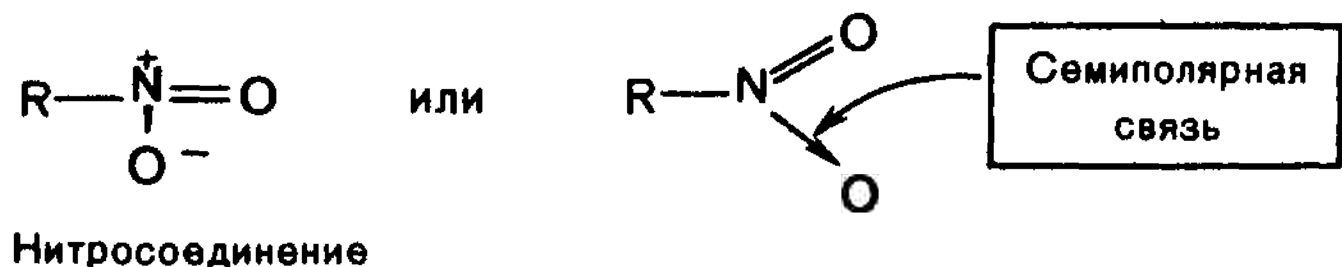
● Ковалентная связь, образующаяся за счет пары электронов одного из партнеров по связи, называется донорно-акцепторной, или координационной.



Образовавшаяся донорно-акцепторная связь отличается только способом образования; по свойствам она одинакова с остальными ковалентными связями. Атом-донор при этом приобретает положительный заряд.

Донорно-акцепторные связи характерны для комплексных соединений, называемых также донорно-акцепторными комплексами. В зависимости от типа донора, т. е. от того, какие электроны обобществляются, комплексы классифицируют как *n*- или π-комплексы (см. 4.4.2).

Разновидностью донорно-акцепторной связи служит семиполярная связь, например в нитрогруппе.

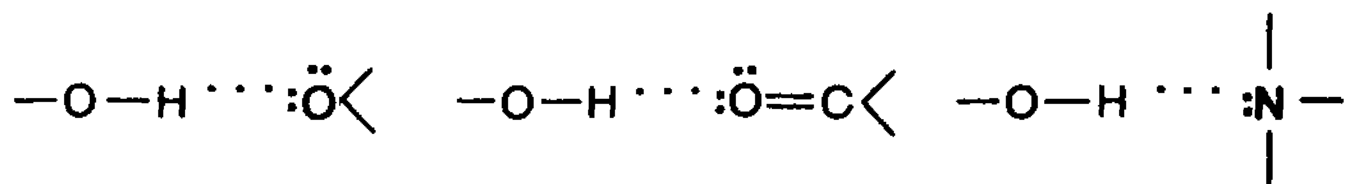


Одновременно с образованием ковалентной связи за счет неподеленной пары электронов атома азота на связанных атомах возникают противоположные по знаку заряды. Электростатическое притяжение между ними приводит к возникновению ионной связи. Результирующее сочетание ковалентной и ионной связей называется семиполярной связью, характерным признаком которой служит наличие противоположных зарядов на ковалентно связанных атомах.

2.2.3. Водородные связи

Атом водорода, связанный с сильно электроотрицательным элементом (азотом, кислородом, фтором и др.), электронно-дефицитен и способен взаимодействовать с неподеленной парой электронов другого сильно электроотрицательного атома этой же или другой молекулы. В результате возникает водородная связь, являющаяся разновидностью донорно-акцепторной связи.

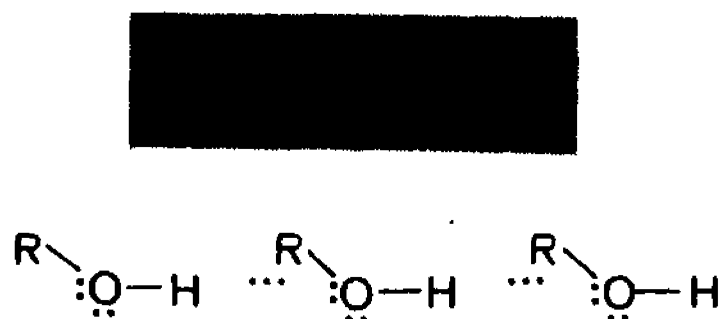
Графически водородная связь обозначается тремя точками.



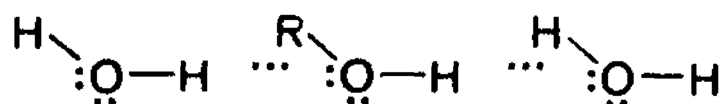
Энергия водородной связи невелика (10—40 кДж/моль) и в основном определяется электростатическим взаимодействием.

Межмолекулярные водородные связи обусловливают ассоциацию органических соединений, например спиртов.

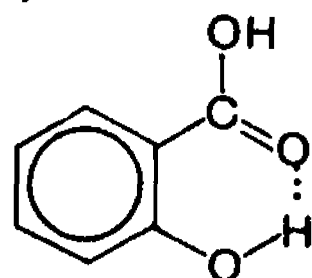
[redacted] [redacted]



Ассоциация молекул спирта



Гидратация молекул спирта



Салициловая кислота

Водородные связи влияют на физические (температуры кипения и плавления, вязкость, спектральные характеристики) и химические (кислотно-основные) свойства соединений. Так, температура кипения этанола C_2H_5OH (78,3 °С) значительно выше, чем у имеющего одинаковую с ним молекулярную массу диметилового эфира CH_3OCH_3 (—24°С), не ассоциированного за счет водородных связей. Органические соединения могут взаимодействовать с растворителем, т. е. сольватироваться, за счет межмолекулярных водородных связей. Например, в водном растворе происходит гидратация спиртов.

Водородные связи могут быть и внутримолекулярными. Наличие такой связи в салициловой кислоте приводит к повышению ее кислотности.

Водородные связи играют важную роль в формировании пространственной структуры высокомолекулярных соединений — белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот (см. 11.3; 12.3.1; 13.2).

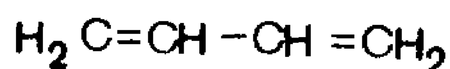
2.3. СОПРЯЖЕНИЕ И АРОМАТИЧНОСТЬ

Ковалентная связь может быть локализованной и делокализованной. Локализованной называют связь, электроны которой поделены между двумя ядрами связываемых атомов. В тех случаях, когда электроны связи поделены более чем между двумя ядрами, говорят о делокализованной связи.

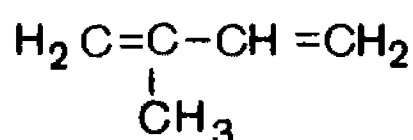
● Делокализованная связь — ковалентная связь, молекулярная орбиталь которой охватывает более двух атомов.

Делокализованные связи практически всегда являются π-связями. Они характерны для сопряженных систем — соединений, содержащих кратные связи, отделенные одной простой связью от соседнего атома, имеющего *р*-орбиталь.

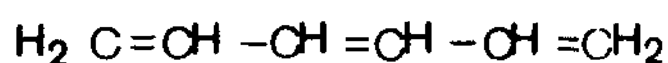




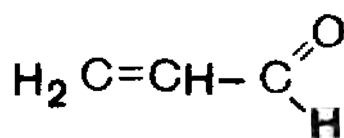
Бутадиен-1,3



Изопрен



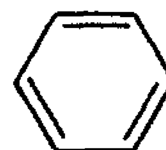
Гексатриен-1,3,5



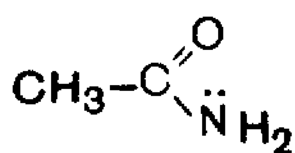
Акролеин



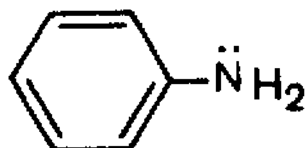
Акрилонитрил



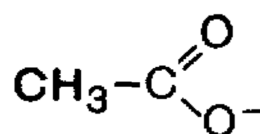
Бензол



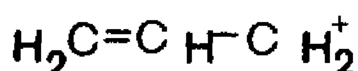
Ацетамид



Анилин



Ацетат-ион



Аллил-катион



Аллил-анион



Аллил-радикал

В этих системах осуществляется особый вид влияния атомов — **сопряжение.** Участвующие в сопряжении делокализованные *p*-орбитали могут принадлежать либо двум и более π-связям, либо π-связи и одному атому с *p*-орбиталью. В соответствии с этим различают π,π-сопряжение и *p*,π-сопряжение. В приведенных ниже примерах сопряженные системы в соединениях выделены цветом.

Система сопряжения может быть открытой или замкнутой и содержать не только атомы углерода, но и гетероатомы.

2.3.1. Системы с открытой цепью сопряжения

π,π-Сопряжение. Простейшим представителем *π,π-сопряженных систем с углеродной цепью* служит бутадиен-1,3 (рис. 2.7, а). По данным электронографии (см. 15.4) все атомы углерода и водорода и, следовательно, все σ-связи в его молекуле лежат в одной плоскости, образуя плоский σ-скелет. Все атомы углерода находятся в состоянии sp^2-гибридизации. Негибридизованные *p-АО* каждого атома углерода расположены перпендикулярно плоскости σ-скелета и параллельно друг другу, что является необходимым условием для их перекрывания. Перекрывание происходит между *p-АО* С-1 и С-2, С-3 и С-4, а также между *p-АО* С-2 и С-3 (рис. 2.7, б). В результате образуется охватывающая четыре атома углерода единая π-система, т. е. возникает делокализованная ковалентная связь (рис. 2.7, в).

Это находит отражение в изменении длин связей в молекуле. Длина связи С-1—С-2, а также С-3—С-4, в бутадиене-1,3 несколько увеличена, а расстояние между С-2 и С-3 укорочено по сравнению с обычными двойными и одинарными связями соответственно, т. е. процесс делокализации электронов приводит к выравниванию длин связей.

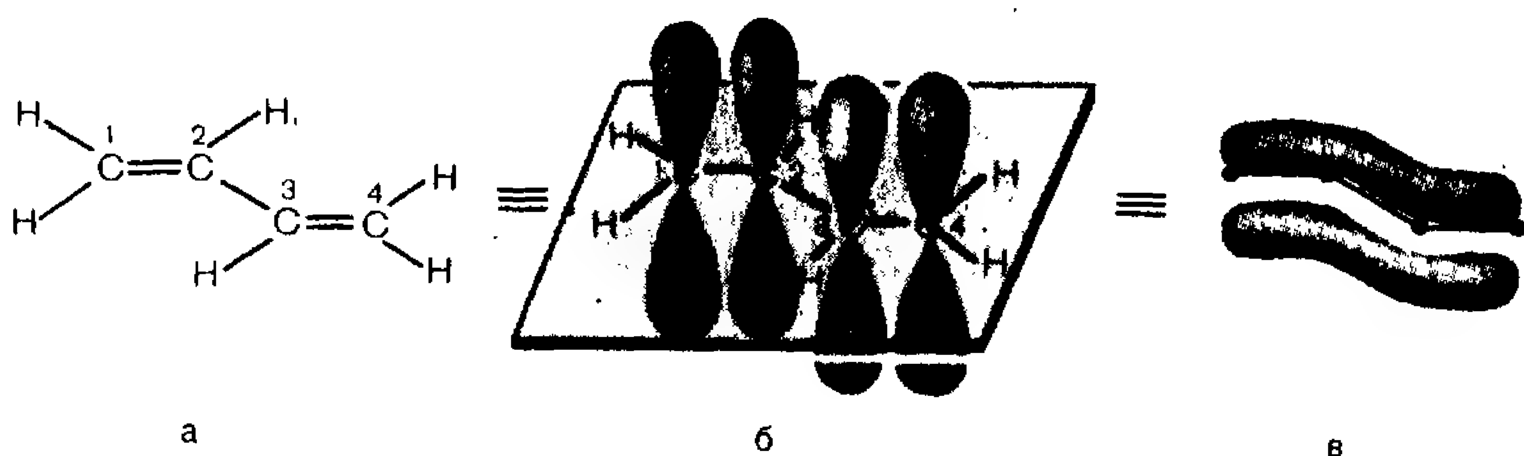


Рис. 2.7. Атомно-орбитальная модель бутадиена-1,3. Объяснение в тексте.

Углеводороды с большим числом сопряженных двойных связей распространены в растительном мире. К ним относятся, например, каротины, обусловливающие окраску моркови, томатов и т. п. (см. 14.2.1).

Система сопряжения может включать и гетероатомы. Примером π, *π-сопряженных систем с гетероатомом в цепи* могут служить α, β-ненасыщенные карбонильные соединения. Например, в их простейшем представителе акролеине $CH_2{=}CH{-}CH{=}O$ цепь сопряжения включает три sp^2-гибридизованных атома углерода и атом кислорода, каждый из которых вносит в единую π-систему по одному *p*-электрону.

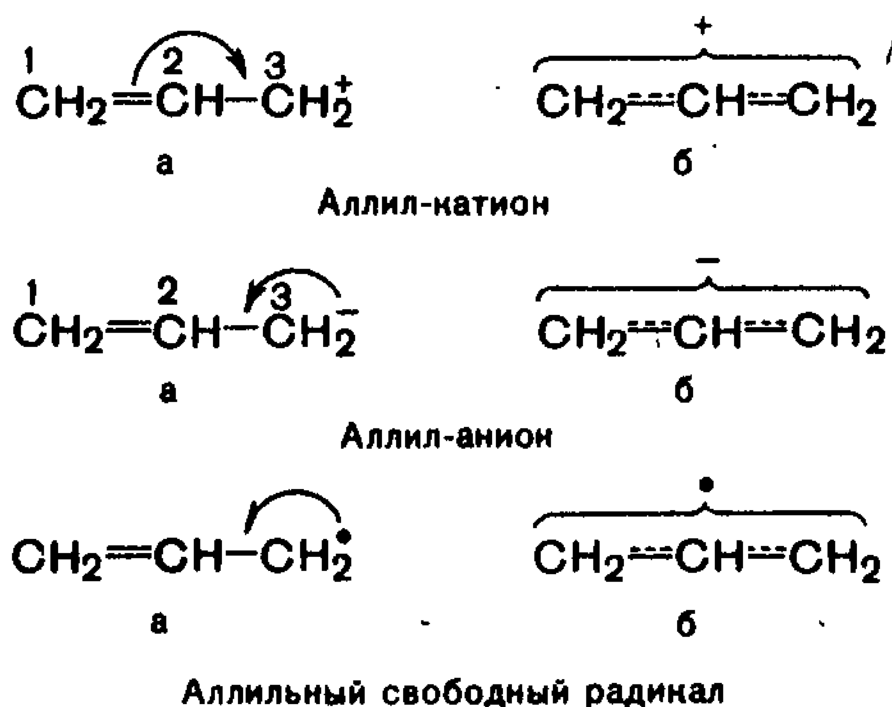
***p*,π-Сопряжение.** В *p,π-сопряженных системах с углеродной цепью* сопряжение может осуществляться при наличии рядом с π-связью атома углерода с негибридизованной *p*-орбиталью. Очевидно, что такими системами не могут быть нейтральные молекулы, а могут только промежуточные частицы — карбанионы, карбокатионы, свободные радикалы, например аллильной структуры.

В аллил-анионе $CH_2{=}CH{-}CH_2^-$ sp^2-гибридизованный атом углерода С-3 поставляет в общую сопряженную систему два электрона, в аллильном радикале $CH_2{=}CH{-}CH_2^{\bullet}$ — один, а в аллильном карбокатионе $CH_2{=}CH{-}CH_2^+$ не поставляет ни одного. В результате при перекрывании *p-АО* трех sp^2-гибридизованных атомов углерода образуется делокализованная трехцентровая связь, содержащая четыре (в карбанионе), три (в свободном радикале) и два (в карбокатионе) электрона соответственно.

Формально атом С-3 в аллил-катионе несет положительный заряд, в аллильном радикале — неспаренный электрон, а в аллил-анионе — отрицательный заряд. В действительности в таких сопряженных системах имеет место делокализация (рассредоточение) электронной плотности, что приводит к выравниванию связей и зарядов. Атомы углерода С-1 и С-3 в аллильных системах равноценны. Например, в аллил-катионе каждый из них несет положительный заряд $+{}^1/_2$ и связан полуторной связью с атомом углерода С-2.

Для графического отображения результатов сопряжения применяют различные способы: а) показывают направление смеще-

ния π-электронной плотности изогнутой стрелкой; б) сопряженную систему заключают в фигурную скобку, над которой указывают заряд или неспаренный электрон, а делокализованную связь обозначают пунктиром.

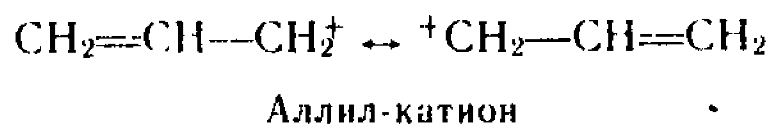


Таким образом, сопряжение может приводить к существенному отличию в распределении электронной плотности в реальных структурах по сравнению со структурами, изображаемыми обычными формулами строения.

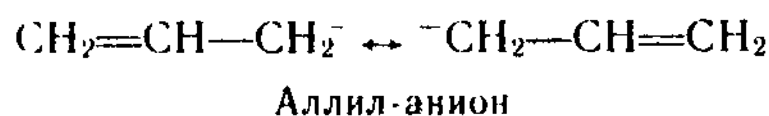
● Сопряжение (мезомерия, от греч. mesos — средний) — явление выравнивания связей и зарядов в реальной молекуле (частице) по сравнению с идеальной, но несуществующей структурой.

Теория резонанса. Согласно этой теории (Л. Полинг, Дж. Уэланд) реальная молекула или частица описывается набором определенных, так называемых резонансных структур, которые отличаются друг от друга только распределением электронов.

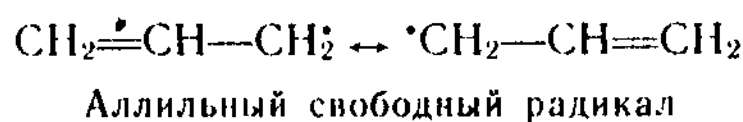
В сопряженных системах основной вклад в резонансный гибрид вносят структуры с различным распределением π-электронной плотности (двусторонняя стрелка, связывающая эти структуры, является специальным символом теории резонанса).



Аллил-катион



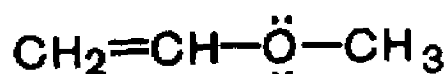
Аллил-анион

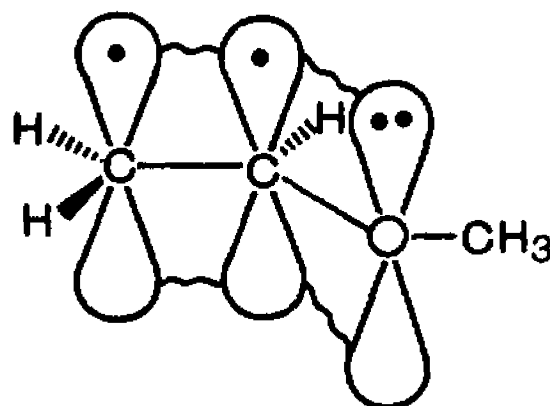


Аллильный свободный радикал

Предельные (граничные) структуры в действительности не существуют. Однако они в той или иной степени «вносят вклад» в реальное распределение электронной плотности в молекуле (частице), которую представляют в виде резонансного гибрида, получающегося путем наложения (суперпозиции) предельных структур.

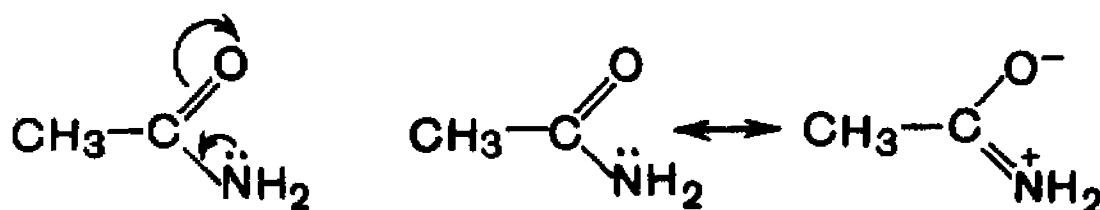
Представителями *p*, π*-сопряженных систем с гетероатомом в цепи* могут служить соединения, содержащие структурный фрагмент —CH═CH—X, где X — гетероатом, имеющий неподеленную пару электронов (Cl, O, N и др.). К ним относятся виниловые эфиры, в частности винилметиловый эфир, и винилгалогениды, например винилхлорид $CH_2{=}CH{-}Cl$, в молекулах которых осуществляется сопряжение двойной связи с *p*-орбиталью гетероатома. Делокализованная трехцентровая связь образуется путем перекрывания двух *p-АО* sp^2-гибридизованных атомов углерода и одной *p-АО* гетероатома с парой *п*-электронов.





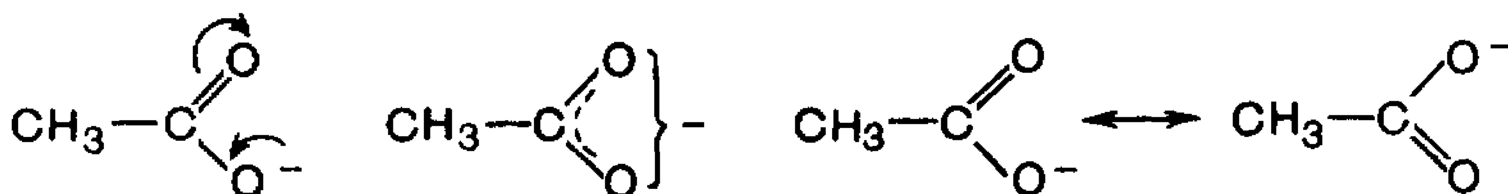
Винилметиловый эфир

Образование аналогичной связи имеет место в амидной группе —C(O)—N< — важном структурном фрагменте пептидов и белков (см. 11.3). Амидная группа включает два гетероатома — азот и кислород. В *p*,π-сопряжении в ней участвуют, как показано ниже на примере ацетамида, π-электроны поляризованной двойной связи карбонильной группы и *п*-электроны атома азота.

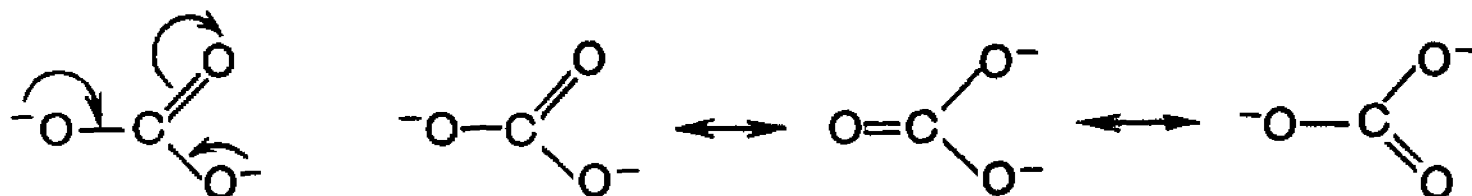


Ацетамид

К содержащим гетероатомы сопряженным системам с полностью выравненными связями и зарядами относятся отрицательно заряженные частицы, например ацетат-ион и карбонат-ион. Делокализованная связь в них включает *p-АО* атомов



Ацетат-ион



Карбонат-ион

кислорода и *p-AO* связанного с ним sp^2-гибридизованного атома углерода.

Рассмотрим на примере описанных выше ионов и свободного радикала аллильного типа, а также ацетат- и карбонат-ионов порядок определения формального заряда на конкретном атоме. Для этого сравним число валентных электронов, принадлежащих данному атому в такой частице (или молекуле), с числом валентных электронов свободного атома (т. е. учитывается один из двух электронов ковалентной связи и все неспаренные электроны). Если эти числа равны, то формальный заряд равен нулю; если на единицу меньше — +1, на единицу больше — −1 и т. д. Например, атом С-3 в аллил-катионе несет формальный заряд +1, а в ацетат-ионе атом кислорода, связанный с атомом углерода одинарной связью, несет заряд −1, двойной связью — 0.

Устойчивость сопряженных систем. Образование сопряженной системы — энергетически выгодный процесс, так как при этом увеличивается степень перекрывания орбиталей и происходит делокализация (рассредоточение) *p*-электронов. Поэтому сопряженные системы обладают повышенной термодинамической устойчивостью. Они содержат меньший запас внутренней энергии и в основном состоянии занимают более низкий энергетический уровень по сравнению с несопряженными системами. По разнице этих уровней можно количественно оценить степень термодинамической устойчивости сопряженного соединения, т. е. его *энергию сопряжения* (энергию делокализации). Для бутадиена-1,3 она невелика и составляет около 15 кДж/моль. С увеличением длины сопряженной цепи энергия сопряжения и, соответственно, термодинамическая устойчивость соединения возрастают.

2.3.2. Системы с замкнутой цепью сопряжения

Среди циклических сопряженных систем наибольший интерес представляет группа соединений, отличительной чертой которых является повышенная термодинамическая устойчивость по сравнению с сопряженными открытыми системами. Эти соединения обладают и другими особыми свойствами, совокупность которых объединяют общим понятием **ароматичности**. К ним, в первую очередь, относится способность таких формально ненасыщенных соединений вступать в реакции замещения, а не присоединения, устойчивость к действию окислителей и температуры. Циклы этих систем по химическому строению могут быть только углеродными (арены и их производные) или содержать еще гетероатомы (гетероциклические соединения), и в них может осуществляться как π, π-, так и *p*, π-сопряжение.

Арены и их производные. Особенности электронного строения ароматических углеводородов (аренов) наиболее наглядно проявляются в атомно-орбитальной модели бензола. Каркас бензола образуют шесть sp^2-гибридизованных атомов углерода. Все σ-связи (C—C и C—H) лежат в одной плоскости. Шесть негибридизованных *p-AO* расположены перпендикулярно плоскости молекулы и параллельно друг другу (рис. 2.8, а). Каждая *p-AO* в равной степени может перекрываться с двумя соседними

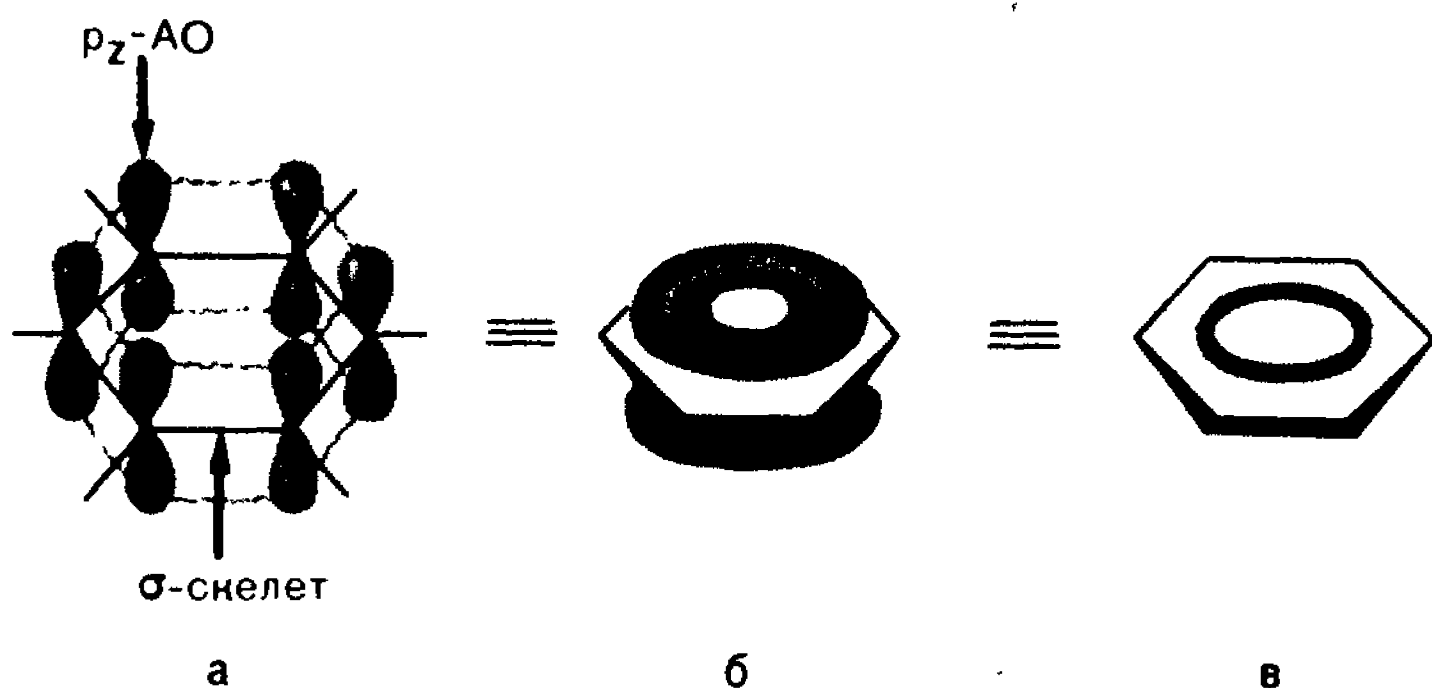


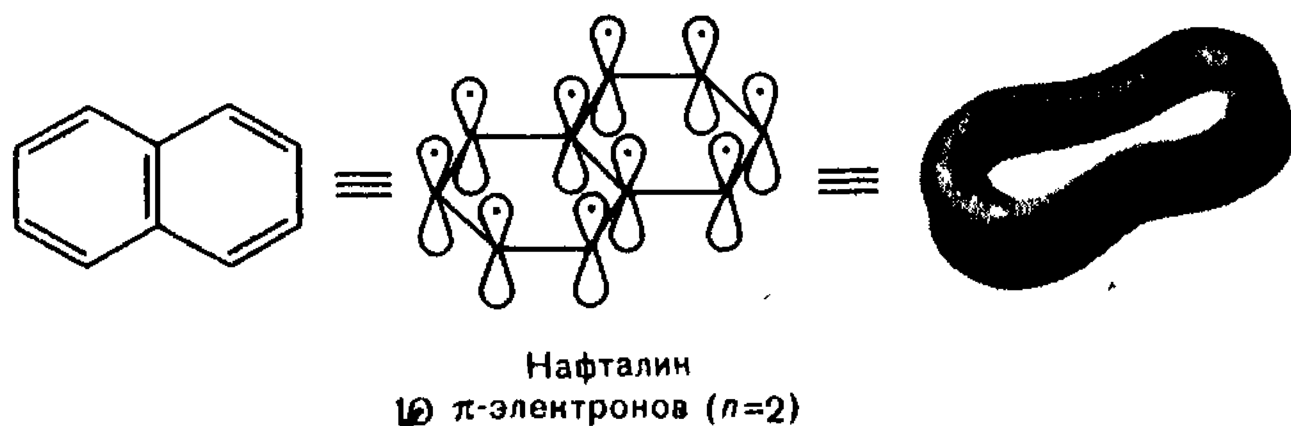
Рис. 2.8. Атомно-орбитальная модель бензола. Объяснение в тексте.

р-АО. В результате такого перекрывания возникает единая делокализованная π-система, наибольшая электронная плотность в которой находится над и под плоскостью σ-скелета и охватывает все атомы углерода цикла (рис. 2.8, б). π-Электронная плотность равномерно распределена по всей циклической системе, что обозначается кружком внутри цикла (рис. 2.8, в). Все связи между атомами углерода в бензольном кольце имеют одинаковую длину (0,139 нм), промежуточную между длинами одинарной и двойной связей.

В общем случае, как установил на основании квантовомеханических расчетов немецкий физик Э. Хюккель (1931), для образования таких стабильных молекул необходимо, чтобы плоская циклическая система содержала $(4n + 2)$ π-электронов, где $n = 1, 2, 3$ и т. д. (правило Хюккеля). С учетом этих данных можно конкретизировать понятие ароматичности.

● Соединение ароматично, если оно имеет плоский замкнутый цикл и сопряженную π-электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую $(4n+2)$ π-электронов.

Правило Хюккеля применимо к любым плоским конденсированным системам, в которых нет атомов, являющихся общими более чем для двух циклов. Поэтому такие соединения с конден-



Нафталин
10 π-электронов ($n=2$)

сированными бензольными ядрами, как нафталин и другие (см. 5.3.2), отвечают критериям ароматичности.

В настоящее время в связи с широким внедрением физико-химических методов появилась возможность экспериментально устанавливать наличие ароматического характера по способности соединения удерживать индуцированный кольцевой ток. Это осуществляют с помощью метода ядерно-магнитного резонанса (см. 15.3.3).

Гетероциклические ароматические соединения. В ряду этих соединений встречаются оба вида сопряжения — π,π- и *p*,π-сопряжение.

π, π-Сопряжение характерно для шестичленных гетероциклов с одним или несколькими гетероатомами. Простейшим их представителем является пиридин, содержащий в цикле один атом азота.

Атом азота находится в состоянии sp^2-гибридизации (две из трех sp^2-гибридных орбиталей образуют σ-связи). Он поставляет в ароматический секстет один *p*-электрон. Неподеленная пара электронов на sp^2-гибридной орбитали обусловливает свойства пиридина как основания (см. 10.3). Атом азота с таким электронным строением принято называть *пиридиновым* (рис. 2.9).

В результате большей электроотрицательности по сравнению с атомом углерода пиридиновый атом азота понижает электронную плотность на атомах углерода ароматического кольца. Поэтому системы с пиридиновым атомом азота называют *π-недостаточными* (π-электронно-дефицитными). Кроме пиридина, примером таких систем служит пиримидин, содержащий два пиридиновых атома азота (см. 10.4).

p, π-Сопряжение осуществляется в пятичленных гетероциклах с атомами азота, кислорода, серы. Довольно часто в составе биологически значимых соединений встречается гетероцикл с одним атомом азота — пиррол.

В пирроле от атома азота в ароматический секстет включается находящаяся на негибридизованной *p*-орбитали неподеленная пара электронов. Три электрона на sp^2-гибридных орбиталях участвуют в образовании трех σ-связей. Атом азота в таком электронном состоянии получил название *пиррольного* (рис. 2.10).

Шестиэлектронное облако в пирроле делокализовано на пяти атомах цикла, поэтому пиррол представляет собой *π-избыточную* систему.

В фуране и тиофене ароматический секстет также включает неподеленную пару электронов негибридизованной *p*-АО кислорода и серы соответственно. В имидазоле два атома азота вносят разный вклад в образование делокализованного электронного облака: пиррольный атом азота поставляет пару *п*-электронов, а пиридиновый — один *p*-электрон.

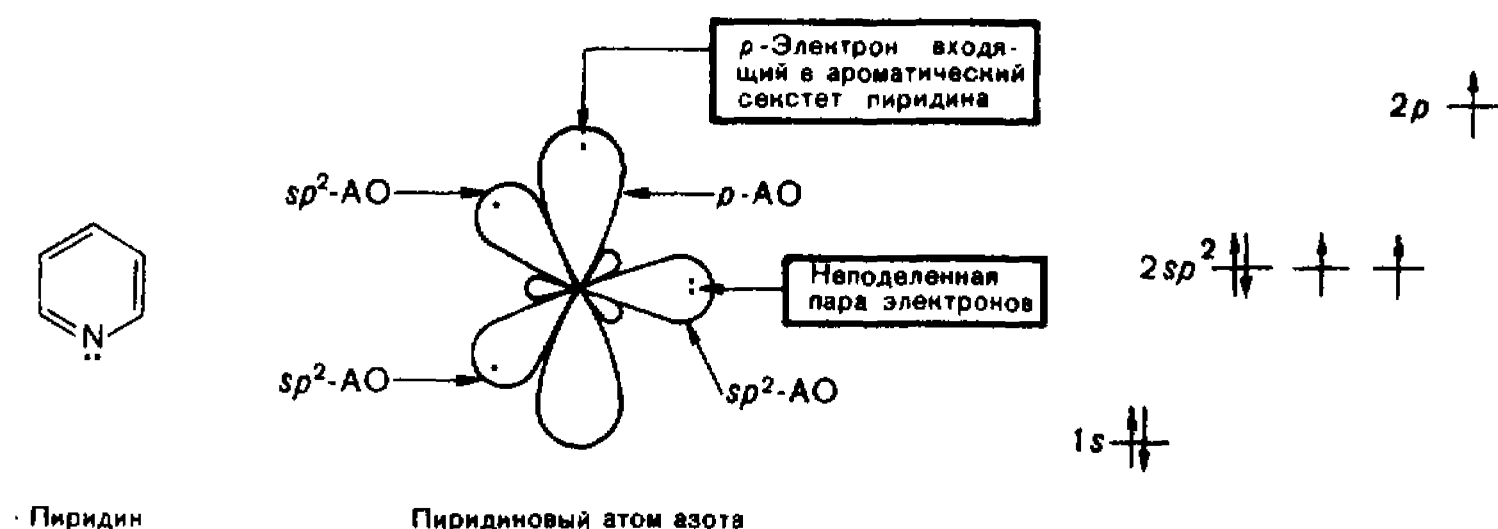
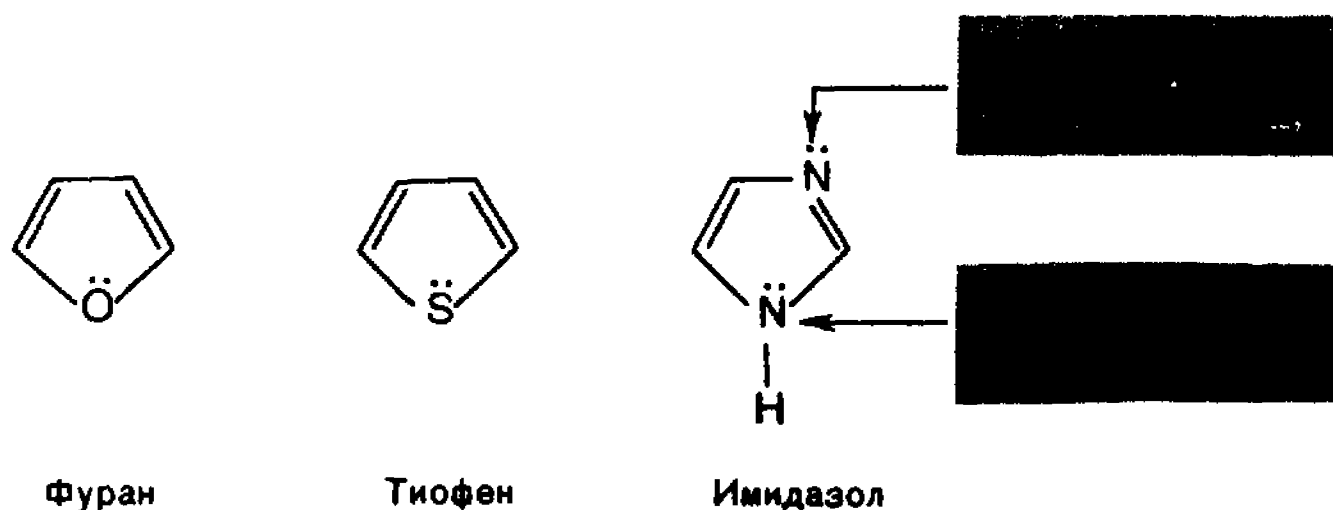


Рис. 2.9. Распределение электронов пиридинового атома азота по орбиталям.

В том и другом атоме электроны находятся на негибридизованных *p-AO*.



Ароматическим характером обладает также пурин (см. 10.5), представляющий собой конденсированную систему из двух гетероциклов — пиримидина и имидазола. Делокализованное электронное облако в пурине включает 10π-электронов.

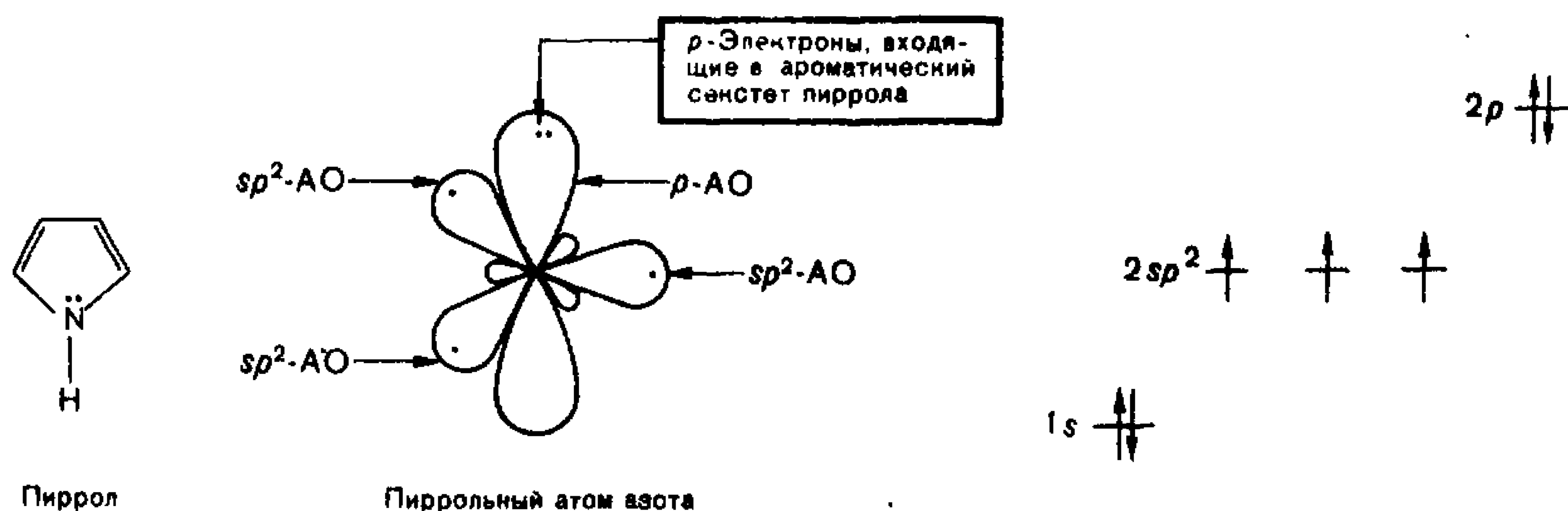
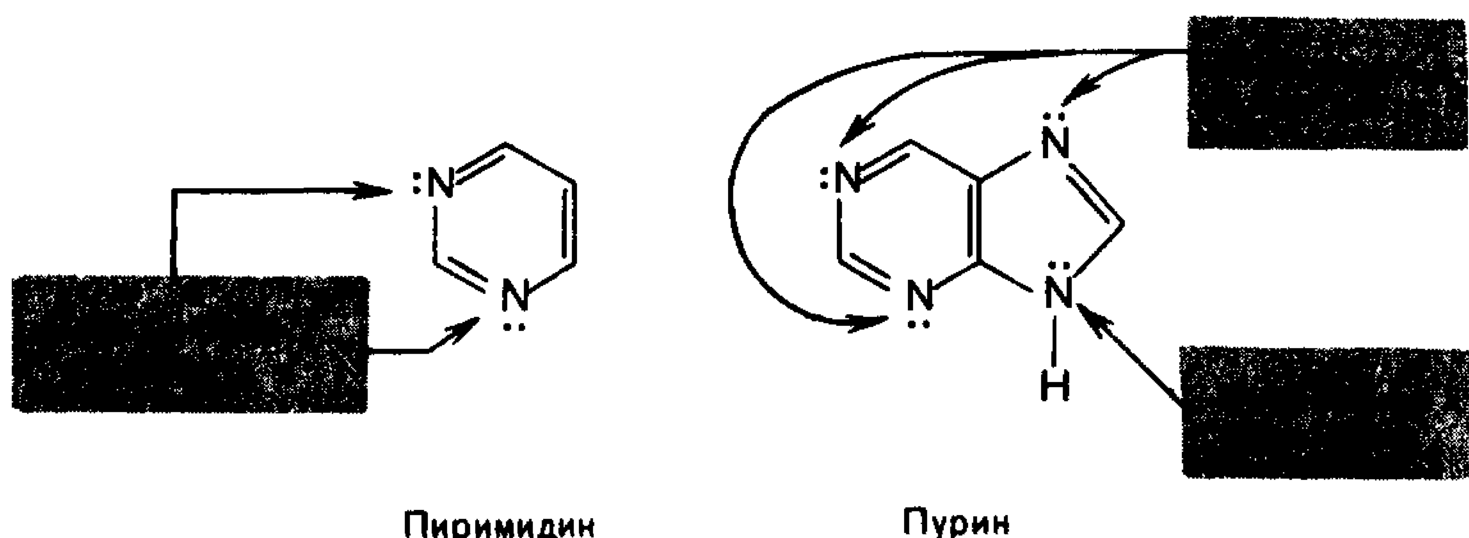


Рис. 2.10. Распределение электронов пиррольного атома азота по орбиталям.



Пиримидин Пурин

Гетероциклические ароматические соединения обладают высокой термодинамической устойчивостью. Неудивительно, что именно они служат структурными единицами важнейших биологических полимеров — нуклеиновых кислот (см. 13.1).

2.3.3. Электронные эффекты

В отличие от несопряженных соединений, в которых электронное влияние заместителей передается по σ-связям (индуктивный эффект), в сопряженных системах в передаче электронного влияния основную роль играют π-электроны делокализованных ковалентных связей. Эффект, проявляющийся в смещении электронной плотности делокализованной (сопряженной) π-системы, называют мезомерным (*М*-эффект), или эффектом сопряжения.

● Мезомерный эффект — передача электронного влияния заместителей по сопряженной системе.

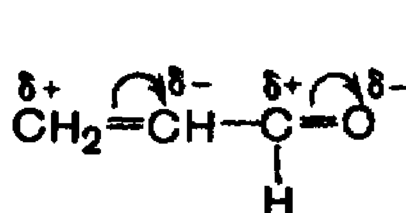
При этом заместитель сам является участником сопряженной системы. Он может вносить в систему сопряжения π-связь (карбонильная, карбоксильная и другие группы), неподеленную пару электронов гетероатома (галогены, амино- и гидроксигруппы), вакантную или заполненную одним или двумя электронами *р-АО*.

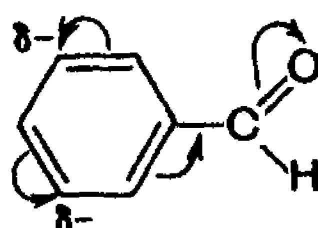
Заместители, повышающие электронную плотность в сопряженной системе, проявляют положительный мезомерный эффект. +*М*-эффектом обладают заместители, содержащие атомы с неподеленной парой электронов или целым отрицательным зарядом. Эти заместители способны к передаче пары электронов в общую сопряженную систему, т. е. являются электронодонорными. —*М*-эффектом обладают заместители, понижающие электронную плотность в сопряженной системе, т. е. электроноакцепторные заместители. К ним относятся ненасыщенные группировки и положительно заряженные атомы.

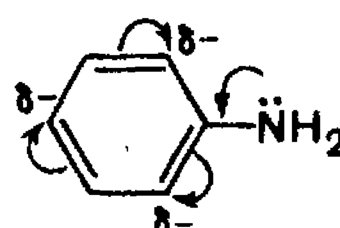
Графически смещение электронной плотности обозначается изогнутыми стрелками, начало которых показывает, какие *р*-или π-электроны смещаются, а конец — связь или атом, к которым

они смещаются. В отличие от индуктивного, мезомерный эффект передается по системе сопряженных связей на значительно большее расстояние.

В приведенных ниже примерах показано проявление —*М*-эффекта карбонильной группы в акролеине и бензальдегиде, а также +*М*-эффекта аминогруппы в анилине.


Акролеин


Бензальдегид


Анилин

При оценке влияния заместителей на распределение электронной плотности в молекуле необходимо учитывать результирующее действие индуктивного и мезомерного эффектов. Электронные эффекты некоторых заместителей суммированы в табл. 2.4.

Таблица 2.4. **Электронные эффекты некоторых заместителей**

Заместитель	Электронные эффекты	
	индуктивный	мезомерный
Алкильные группы (R)	+*I*	—
—NH_2, —NHR, —NR_2	—*I*	+*M*
—OH	—*I*	+*M*
Алкоксильные группы (RO—)	—*I*	+*M*
Галогены	—*I*	+*M*
—NO_2	—*I*	—*M*
—COOH	—*I*	—*M*
—SO_3H	—*I*	—*M*
>C=O	—*I*	—*M*

Электронные эффекты заместителей являются важным фактором, позволяющим дать качественную оценку распределения электронной плотности в нереагирующей молекуле и прогнозировать ее свойства. Таким образом, электронные эффекты лежат в основе современной интерпретации учения А. М. Бутлерова о взаимном влиянии атомов в молекуле.

▲ Основные понятия и термины

Орбитали
— атомные
— молекулярные
Гибридизация

Связи
— ковалентные
— σ-связь
— π-связь

— донорно-акцепторная
— водородная
Характеристики связи
— энергия
— длина
— полярность
— поляризуемость
— Сопряжение
— π, π-сопряжение
— *p*, π-сопряжение
Ароматичность
— правило Хюккеля
Теория резонанса
Электронные эффекты
— индуктивный
— мезомерный
Электронодонорные заместители
Электроноакцепторные заместители

Глава 3

ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Для описания расположения атомов в молекуле используют три основные понятия — химическое строение, конфигурация и конформация, характеризующие различные, постепенно усложняющиеся уровни организации ее структуры.

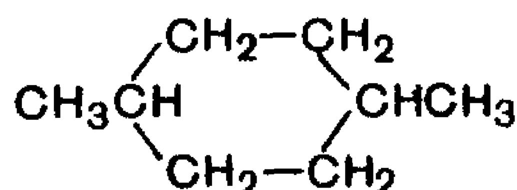
Химическое строение (конституция) молекулы определяет, какие атомы, входящие в ее состав, связаны между собой химическими связями. Ниже приведены структурные формулы 1,4-диметилциклогексана и структурных изомеров бутена-1 и бутена-2, полностью описывающие их химическое строение.



Бутен-1

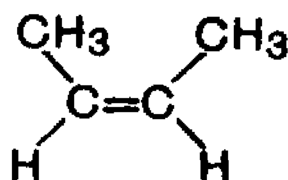


Бутен-2

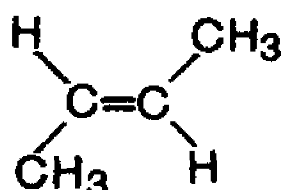


1,4-Диметилциклогексан

Конфигурация молекулы определяет порядок расположения атомов в молекуле с данным химическим строением. Результатом различного порядка расположения атомов в молекуле является существование в индивидуальном виде изомеров, имеющих одинаковое химическое строение. Примерами служат пространственные изомеры бутена-2 и 1,4-диметилциклогексана.



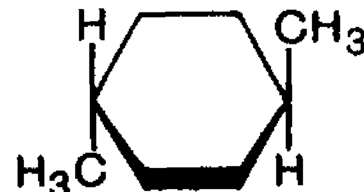
цис-Бутен-2



транс-Бутен-2



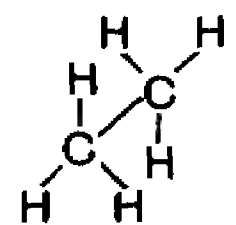
цис-1,4-Диметилциклогексан



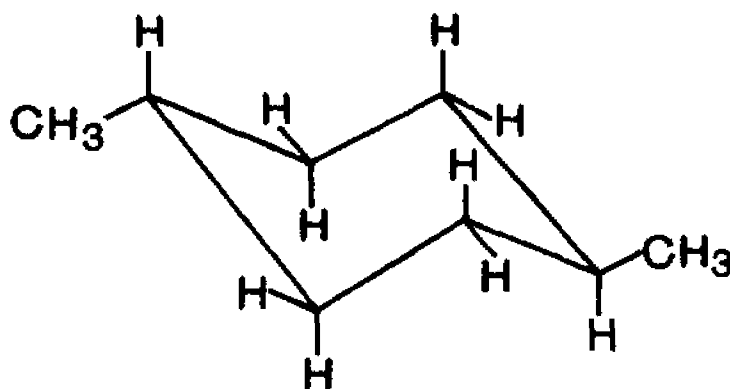
транс-1,4-Диметилциклогексан

Такие изомеры могут переходить друг в друга только путем разрыва одних и образования других химических связей.

Конформация молекулы определяет один из нескольких возможных способов расположения в пространстве атомов в молекуле данной конфигурации, обусловленных вращением вокруг одинарных связей. В качестве примеров ниже приведена одна из конформаций этана и *транс*-1,4-диметилциклогексана.



Скошенная конформация этана



Кресловидная конформация *транс*-1,4-диметилциклогексана

Конформационные изомеры обычно нельзя выделить в индивидуальном состоянии. Переход различных конформаций одной молекулы друг в друга происходит без разрыва химических связей.

3.1. ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И СТРУКТУРНАЯ ИЗОМЕРИЯ

Понятие о химическом строении как о последовательности связывания атомов в молекуле, т. е. конституции, было впервые введено А. М. Бутлеровым в его теории строения органических соединений.

● Химическое строение молекулы определяется природой и последовательностью связывания составляющих ее атомов.

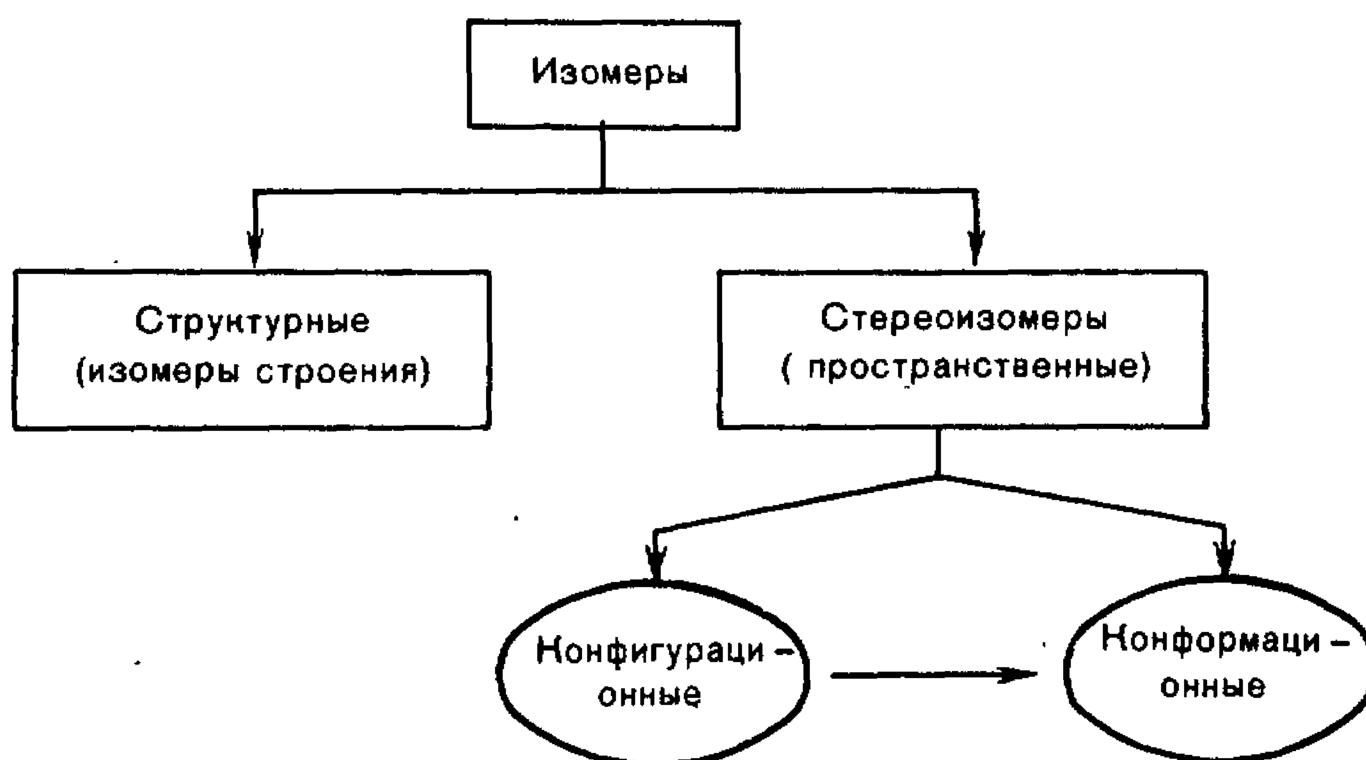
Отсюда непосредственно следует данное еще А. М. Бутлеровым теоретическое обоснование явления **изомерии**, т. е. существования соединений, имеющих одинаковый состав, но различное химическое строение.

Действительно, для большинства неорганических соединений, как известно, важнейшей характеристикой служит с о с т а в, выражаемый молекулярной формулой, например HCl, H_2SO_4. В то же время для органических веществ состав и соответственно молекулярная формула не являются однозначными характеристиками, так как одному и тому же составу может соответствовать значительное количество реально существующих соединений. Это явление было открыто более 150 лет назад и названо изомерией, а различные вещества с одинаковым составом — **изомерами**. В соответствии со взглядами А. М. Бутлерова различие между изомерами заключается в их различном химическом строении.

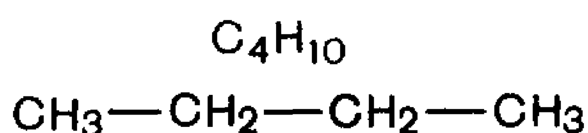
В настоящее время принимается во внимание не только порядок связывания атомов, составляющих молекулу, но и их пространственное расположение. С учетом этого можно дать более общее определение изомеров.

● Изомерами называются соединения с одинаковым составом, но отличающиеся последовательностью связывания атомов и (или) расположением их в пространстве.

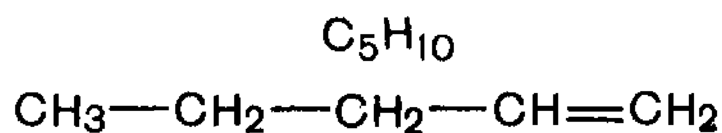
Таким образом, данное определение включает два важнейших классификационных признака — химическое строение и пространственное расположение атомов. В соответствии с этим изомеры делятся на две основные группы: структурные изомеры и пространственные изомеры (стереоизомеры).



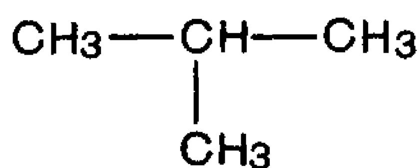
Структурные изомеры различаются по химическому строению и их еще называют изомерами строения. Например, бутан и изобутан имеют одинаковую молекулярную формулу C_4H_{10}, но отличаются последовательностью связывания атомов. Пентен-1 и циклопентан при одинаковом составе различаются как последовательностью атомов, так и природой связей: в циклопентане содержатся только σ-связи, в пентене-1 кроме того имеется π-связь.



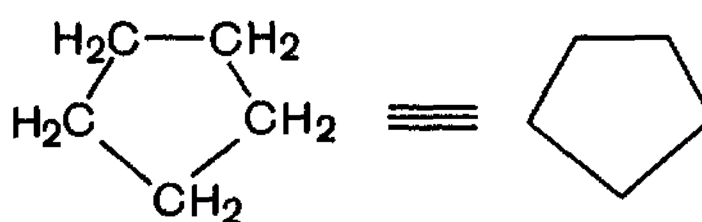
Бутан



Пентен-1



2-Метилпропан (изобутан)



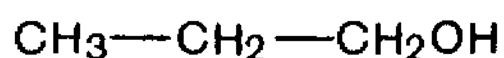
Циклопентан

Структурные изомеры делятся на ряд групп.

1. Изомеры цепи (рассмотренные выше бутан и изобутан).

2. Изомеры положения функциональных групп или кратных связей.







Пропанол-1 (пропиловый спирт)

Пропанол-2 (изопропиловый спирт)







Бутен-1

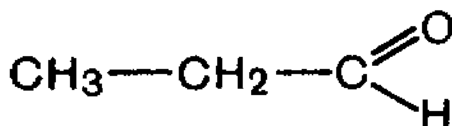
Бутен-2

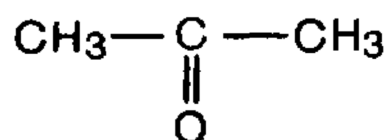
3. Изомеры функциональных групп.

Альдегид

Кетон







Пропаналь

Пропанон (ацетон)

Структурная изомерия является одной из причин многочисленности органических соединений. Например, составу $C_{13}H_{28}$ соответствуют 802 изомера, а составу $C_{20}H_{42}$ — 366 319 изомеров (хотя это не означает, что все они получены).

Пространственные изомеры, или **стереоизомеры,** имеют одинаковые состав и химическое строение, но отличаются пространственным строением.

● Стереоизомеры — соединения, молекулы которых имеют одинаковую последовательность химических связей атомов, но различное расположение этих атомов относительно друг друга в пространстве.

3.2. ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ И СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

Область химии, изучающая пространственное строение органических соединений, называется стереохимией. Ее можно назвать химией соединений в трехмерном пространстве. Особенно важно отметить, что пространственное строение взаимосвязано не только с физическими и химическими свойствами веществ, но и с проявляемой ими биологической активностью.

Стереоизомеры могут отличаться конфигурацией и конформацией.

3.2.1. Конфигурация

● Конфигурация — это порядок расположения атомов в пространстве без учета различий, возникающих вследствие вращения вокруг одинарных связей.

В соответствии с этим **конфигурационные изомеры** представляют собой стереоизомеры с различным расположением вокруг определенных атомов валентно между собой не связанных атомов или групп атомов в пространстве относительно друг друга. Конфигурационные изомеры могут существовать в виде различных конформаций.

В основе стереохимии лежит гипотеза Вант-Гоффа (1874) о *тетраэдрической конфигурации* атома углерода. Эта гипотеза экспериментально подтверждена современными методами рентгенографии и электронографии (см. 15.4). Тетраэдрическую конфигурацию имеет атом углерода, находящийся в состоянии sp^3-гибридизации; такой атом углерода называют тетраэдрическим.

Если все четыре заместителя у атома углерода одинаковы, то его пространственная модель представляет собой правильный тетраэдр, в центре которого находится атом углерода, а в вершинах располагаются заместители. Валентные углы при этом равны 109,5° и их принято называть нормальными.

Примерами правильных тетраэдров служат молекулы метана CH_4 (рис. 3.1, а, б), тетрахлорметана CCl_4 и т. п. Если с атомом углерода связаны не одинаковые заместители, то валентные углы могут отличаться от нормального на несколько градусов. Например, в хлорметане CH_3Cl атом углерода также имеет тетраэдрическую конфигурацию, но валентный угол Н—С—Н равен 111°. В насыщенных углеводородах валентные углы между атомами углерода равны 111—113°.

У атома углерода в состоянии sp^2-гибридизации три заместителя (с одним из которых он связан двойной связью) находятся с ним в одной плоскости. По отношению к такому атому углерода и расположению его связей употребляют термин *плоскостная конфигурация*. Его валентные углы близки к 120°.

sp-Гибридизованный атом углерода имеет *линейное строение*. Валентные углы такого атома углерода близки к 180°.

Стереохимические формулы. Тетраэдрическая конфигурация атома углерода изображается на плоскости с помощью стереохимических формул, которые представляют собой структурные формулы с внесенными в них элементами, отражающими пространственное расположение атомов.

В стереохимических формулах атом углерода и две его связи располагают в плоскости бумаги и графически изображают обычным образом (черточкой). Две другие связи не будут находиться в данной плоскости. Одну из них, направленную к наблюдателю, изображают жирной чертой или жирным клином,

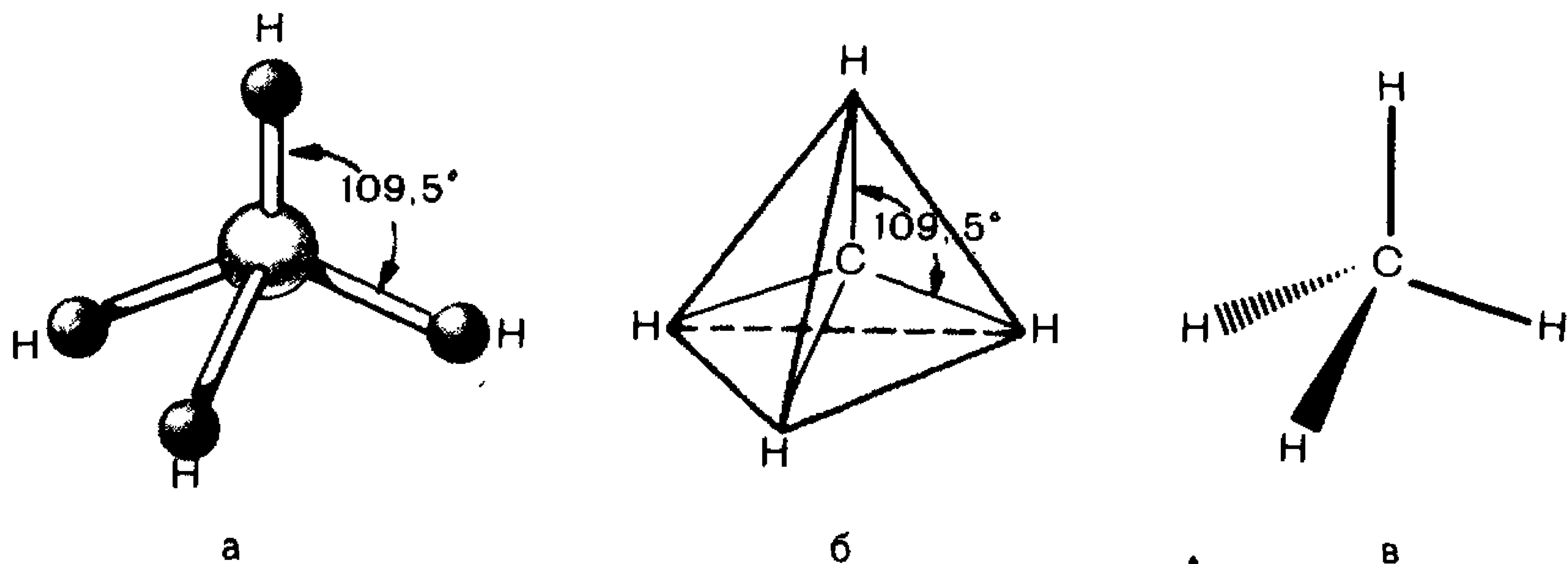


Рис. 3.1. Тетраэдрическая конфигурация атома углерода в метане. Объяснение в тексте.

а другую, расположенную за плоскостью, — пунктирной линией или заштрихованным клином (рис. 3.1, в).

Молекулярные модели. Известны несколько типов моделей, среди которых самыми простыми являются шаростержневые (рис. 3.2, а). Они наглядно отражают взаимное расположение атомов в пространстве, однако не дают правильного представления о заполнении пространства внутри молекулы.

Заполненность внутримолекулярного пространства хорошо передается моделями Стюарта — Бриглеба (рис. 3.2, *б*). Эти модели называют полусферическими, так как атомы в них изображаются в виде сфер (шариков), имеющих срезы.

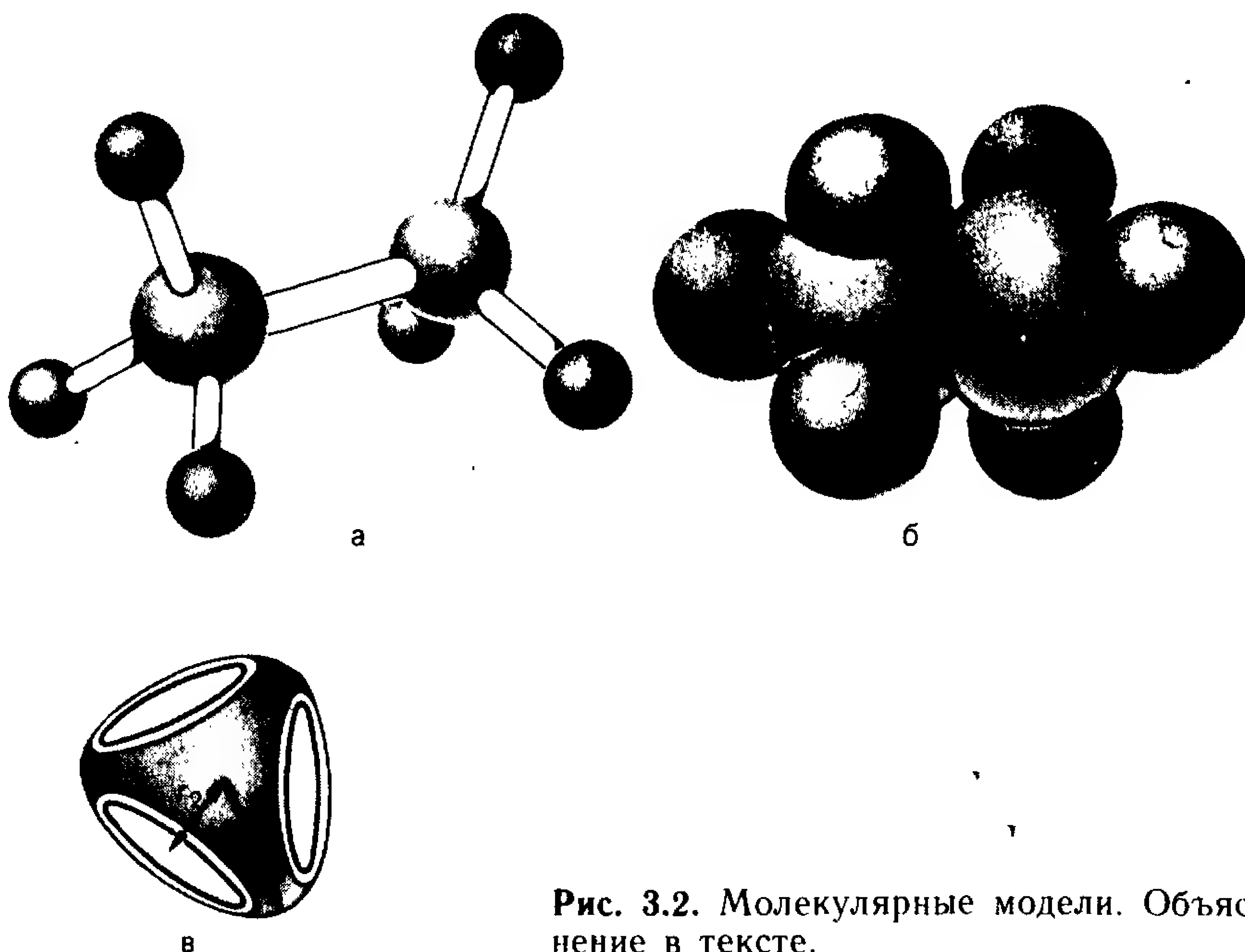


Рис. 3.2. Молекулярные модели. Объяснение в тексте.

Модели атомов соединяются между собой плоскостями срезов. Например, тетраэдрический атом углерода представлен в виде шара с радиусом, пропорциональным его ван-дер-ваальсову радиусу ($r_1 = 0,18$ нм). От этого шара симметрично срезаны четыре сегмента таким образом, чтобы расстояние от центра шара до поверхности среза было пропорционально ковалентному радиусу атома углерода ($r_2 = 0,077$ нм) (рис. 3.2, в).

Ван-дер-ваальсов радиус характеризует «размер» данного атома по отношению к другим атомам, с которыми он не связан химическими связями. Ковалентный радиус соответствует половине длины ковалентной связи между двумя одинаковыми атомами.

Молекулярные модели особенно полезны при изучении сложных природных соединений. Например, с помощью полусферических моделей наглядно иллюстрируется объемная структура молекул холестерина (см. 14.2.3) и лизоцима (см. 11.3).

3.2.2. Конформация

Изменение в относительном положении непосредственно не связанных между собой атомов или групп атомов в молекуле может происходить за счет вращения вокруг одинарной связи между атомами углерода. Возможность такого вращения в гомологическом ряду алканов начинается с этана. С ростом числа С—С связей в цепи значительно расширяется диапазон различных геометрических форм, которые может принимать молекула за счет вращения вокруг каждой σ-связи. Наличие σ-связи допускает вращение вокруг нее, но оно не является полностью свободным.

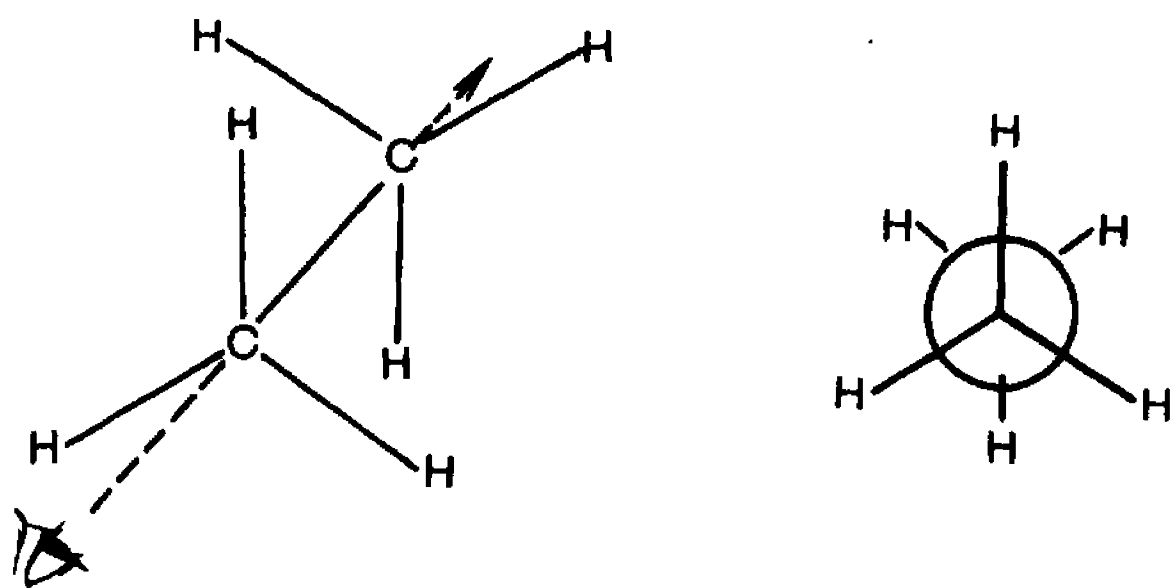
● Конформации молекулы представляют собой различные ее геометрические формы, возникающие в результате вращения вокруг одинарных связей.

В соответствии с этим **конформационными изомерами** являются стереоизомеры, различие между которыми вызвано поворотом отдельных участков молекулы вокруг одинарных связей.

Взаимные переходы конформаций осуществляются без разрыва связей. Угол поворота вокруг σ-связи называют *торсионным*. За минимальный отсчет торсионного угла обычно принимают 60°. Это означает, что из множества возникающих конформаций во внимание принимаются только шесть.

Проекционные формулы Ньюмена. Для изображения конформаций используют проекционные формулы Ньюмена, получающиеся при проецировании на плоскость молекулы вдоль С—С связи. Ближайший к наблюдателю атом углерода обозначают точкой в центре круга; круг при этом символизирует удаленный атом углерода. Три связи каждого атома изображают в виде линий, расходящихся из центра круга — для ближнего атома

углерода или «высовывающихся» из-за круга — для удаленного атома углерода. В качестве примера показано построение одной из конформаций этана.



Конформации алифатических соединений. Конформации различаются по энергетическому уровню. Относительно большей внутренней энергией обычно обладают конформации, в которых заместители находятся в наиболее близком положении друг к другу. Такие конформации называются заслоненными.

Конформации, в которых заместители расположены наиболее далеко друг от друга в пространстве, обладают относительно меньшей внутренней энергией и называются заторможенными. Например, внутренняя энергия заслоненной конформации этана на 12 кДж/моль выше, чем энергия его заторможенной конформации (рис. 3.3). Эта величина энергии составляет *энергетический барьер вращения*, происхождение которого связано с действием сил отталкивания, возникающих между электронами σ-связей С—Н при их сближении в заслоненной конформации. Взаимодействие противостоящих связей является одним из факторов, затрудняющих свободное вращение вокруг одинарных связей. Связанное с этим увеличение энергии системы называют **торсионным напряжением**.

При обороте на 360° каждая связь С—Н в этане трижды встречается на своем пути с противостоящей связью С—Н и, следовательно, при этом трижды преодолевается энергетический барьер. В то же время каждая связь С—Н трижды попадает в *анти*-положение (с величиной угла 180°) относительно одной из связей С—Н соседнего атома углерода. Эти положения соответствуют минимуму энергии на энергетической кривой (заторможенные конформации). Очевидно, что все три заторможенные конформации энергетически одинаковы, т. е. являются вырожденными. Вырожденными будут и три заслоненные конформации.

Поскольку энергетический барьер вращения в этане невелик, то в обычных условиях легко происходит переход от одной конформации к другой. Таким образом, этан представляет собой равновесную смесь различных конформаций.

У более сложных соединений наряду с торсионным напряже-

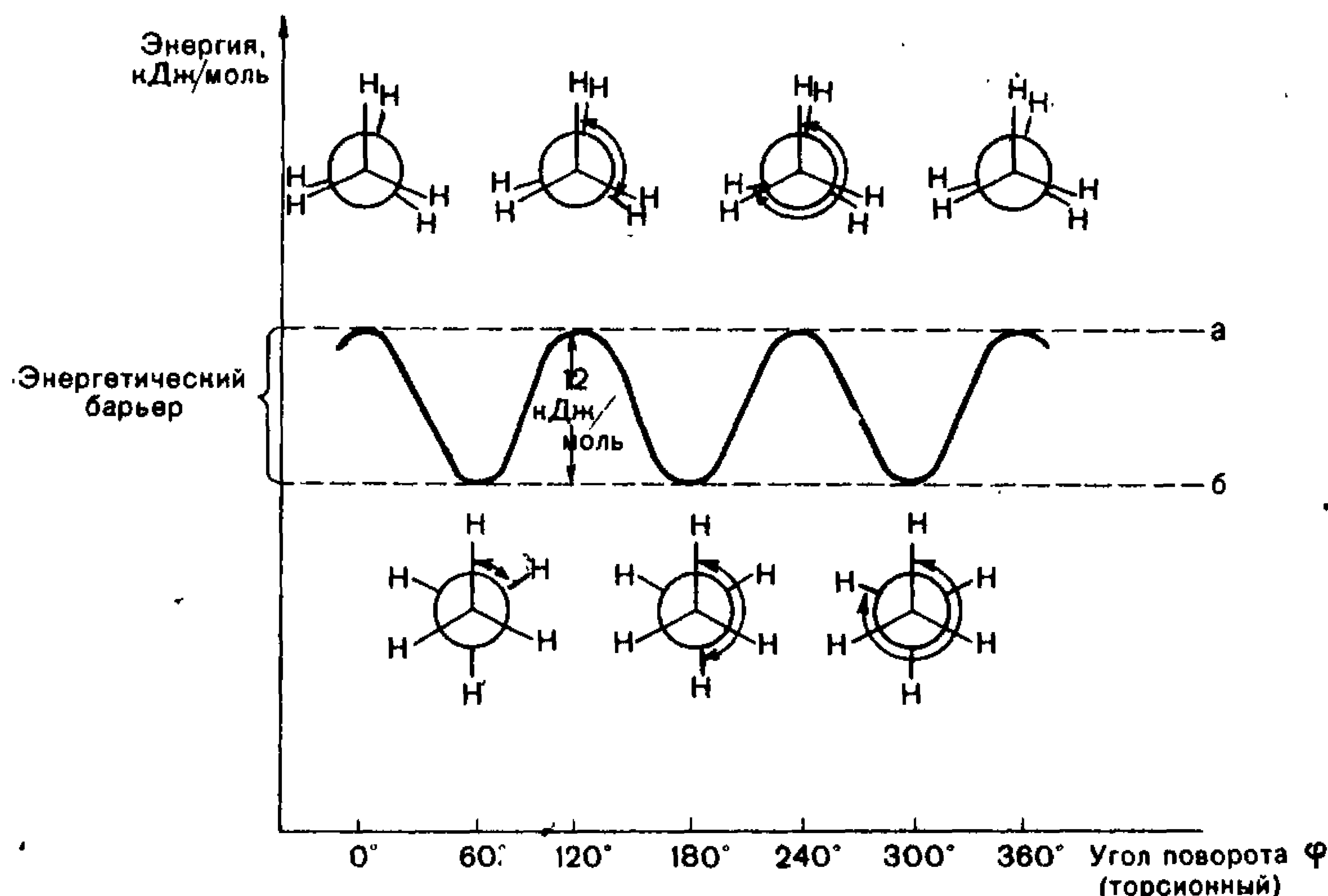


Рис. 3.3. Энергетика конформационных превращений этана.
а — конформации заслоненные; б — конформации заторможенные.

нием действует еще один фактор, затрудняющий свободное вращение, — **ван-дер-ваальсово напряжение**. Оно обусловлено силами отталкивания между валентно не связанными большими по объему заместителями. В простейшем случае — в этане — такого отталкивания не возникало даже в заслоненной конформации из-за небольшого ван-дер-ваальсова радиуса атомов водорода (0,12 нм).

Замена атомов водорода на алкильные радикалы и другие атомы или группы атомов приводит к возникновению ван-дер-ваальсовых сил отталкивания, что увеличивает внутреннюю энергию системы и делает ее более напряженной (менее устойчивой). Например, у *н*-бутана из числа конформаций, возникающих при вращении вокруг центральной С—С связи, наиболее выгодной является заторможенная, *анти*-конформация IV, в которой угол между двумя CH_3-группами составляет 180° (рис. 3.4). В конформациях III и V в заслоненном положении находятся CH_3 и Н, в конформации I — две CH_3-группы. Поэтому заслоненная конформация I обладает относительно наибольшей энергией. Конформации II и VI с углом 60° между двумя CH_3-группами называются скошенными, или *гош*-конформациями.

Энергия скошенных конформаций на 3,5 кДж/моль больше энергии заторможенной конформации. Это увеличение энергии происходит за счет взаимодействия двух метильных групп при расположении их под углом 60° (*гош*-бутановое взаимодействие).

В отличие от других конформаций энергетически более выгодные конформации, лежащие в точках минимума энергетической кривой, принято называть конформерами. Разни-

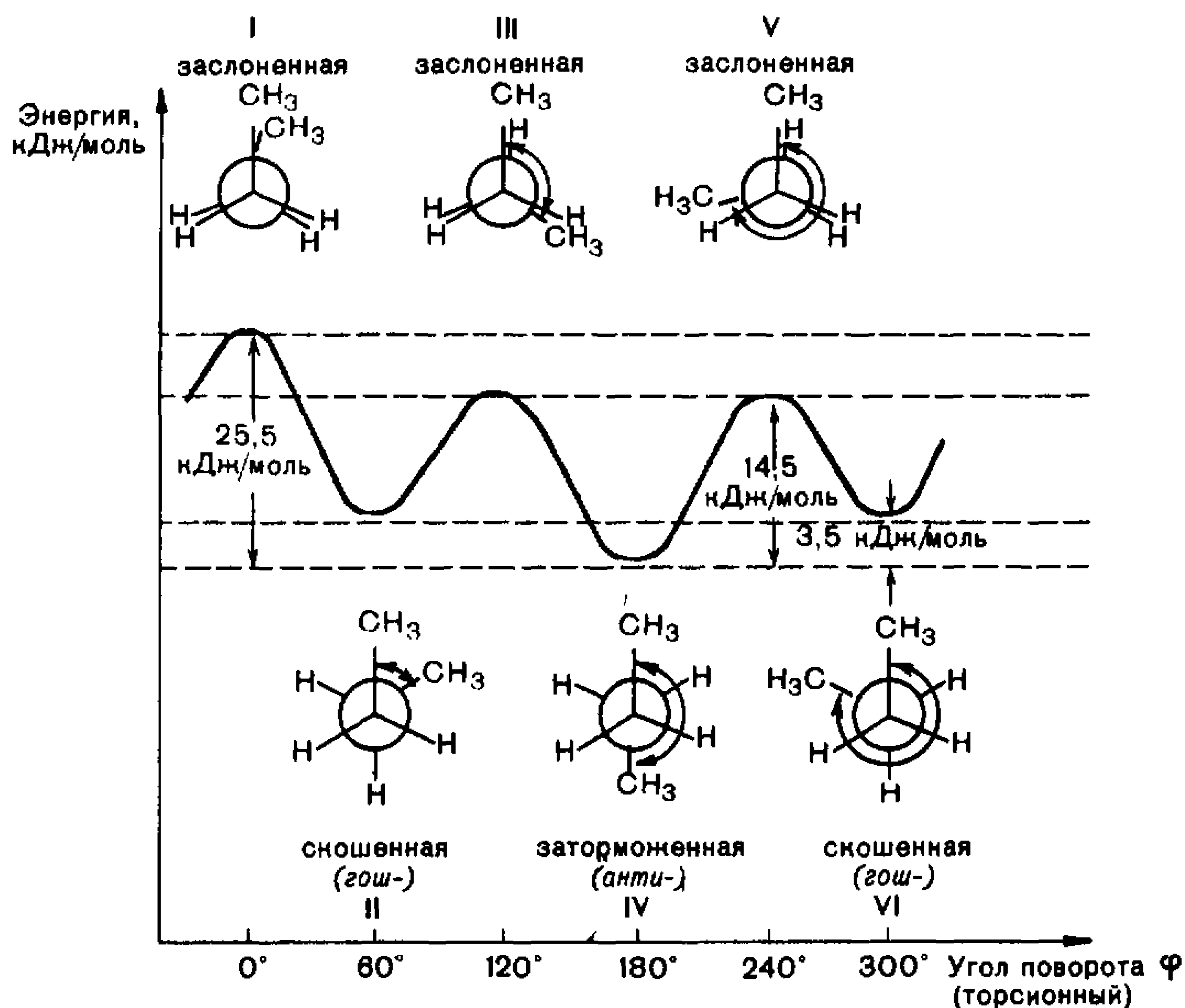
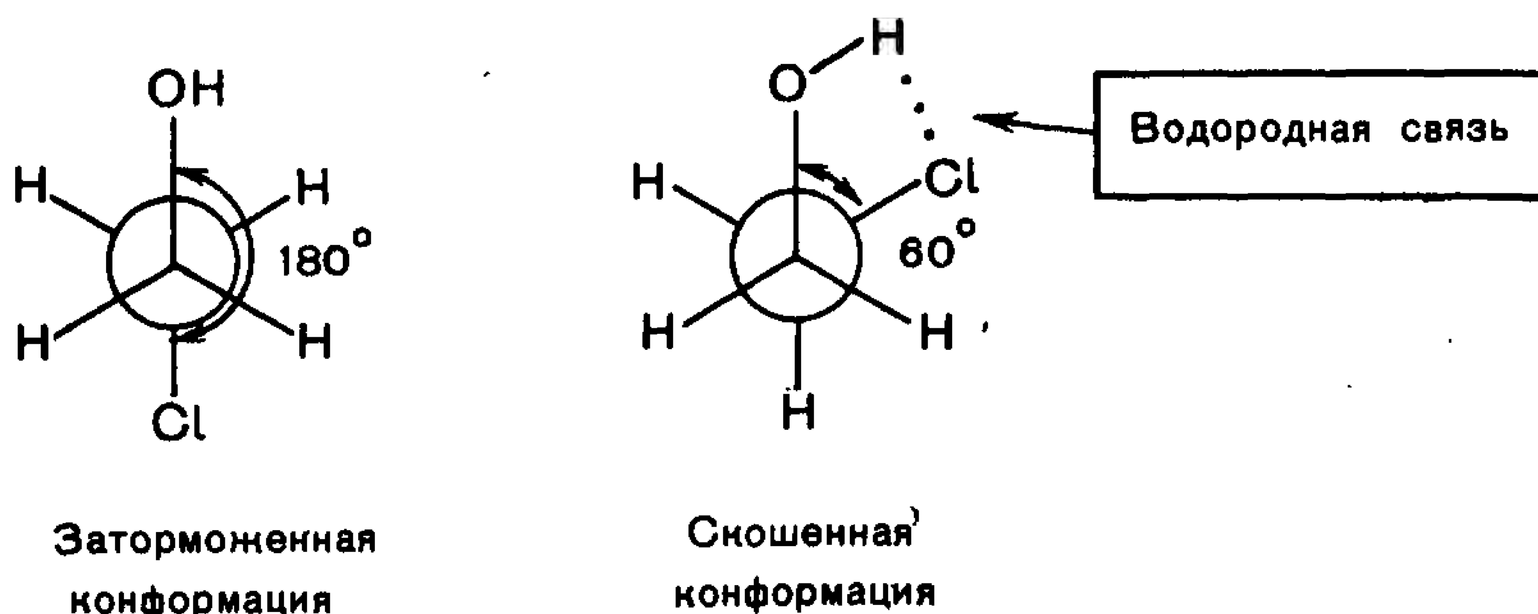


Рис. 3.4. Энергетика конформационных превращений *н*-бутана. Объяснение в тексте.

ца в энергии конформеров бутана — заторможенного IV и скошенного II (или VI) — невелика. Поэтому они легко переходят друг в друга (в равновесии при обычных условиях находится 69 % молекул бутана в *анти*-конформации и 31 % в *гош*-конформации).

В некоторых случаях более выгодной оказывается не *анти*-, а *гош*-конформация за счет стабилизации ее внутримолекулярной водородной связью. Например, в 2-хлорэтаноле-1 $CH_2OH—CH_2Cl$ скошенная конформация становится более устойчивой вследствие образования водородной связи между атомом хлора и атомом водорода гидроксильной группы.



Стабилизирующая роль водородных связей, а также других видов взаимодействий, особенно важна при формировании конформаций макромолекул.

В длинных углеродных цепях вращение возможно вокруг нескольких С—С связей. Поэтому вся цепь может принимать разнообразные геометрические формы (рис. 3.5, а — в). По рентгенографическим данным длинные цепи насыщенных углеводородов имеют зигзагообразную конформацию, в которой атомы углерода находятся по отношению друг к другу в *анти*-бутановой конформации (рис. 3.5, г). Например, длинноцепочечные пальмитиновая $C_{15}H_{31}COOH$ и стеариновая $C_{17}H_{35}COOH$ кислоты в зигзагообразной конформации входят в состав липидов клеточных мембран (см. 14.1.1).

В клешневидной конформации сближаются в пространстве атомы углерода, удаленные друг от друга в зигзагообразной конформации цепи. Такими сближенными оказываются, например, каждый первый и пятый или каждый первый и шестой атомы углеродной цепи. Между функциональными группами, находящимися у сближенных атомов углерода, может происходить взаимодействие, в результате которого будут получаться различные циклические производные.

Внутримолекулярные реакции образования циклических ангидридов, эфиров, амидов и других производных распространены довольно широко, что связано с выгодностью образования термодинамически устойчивых пяти- и шестичленных циклов.

Конформации циклических соединений. Для циклических соединений наряду с видами напряжения, имеющими место в соединениях с открытой цепью, характерен специфический вид напряжения — **угловое напряжение,** связанное с наличием замкнутой цепи.

Если считать циклы плоскими, то для многих из них валентные углы будут значительно отклоняться от нормального. Напряжение, вызванное отклонением валентных углов между атомами углерода в цикле от нормального значения, называется угловым, или байеровским (по имени автора теории напряжения циклов А. Байера). Наибольший интерес представляет пространственное строение малых и обычных циклов.

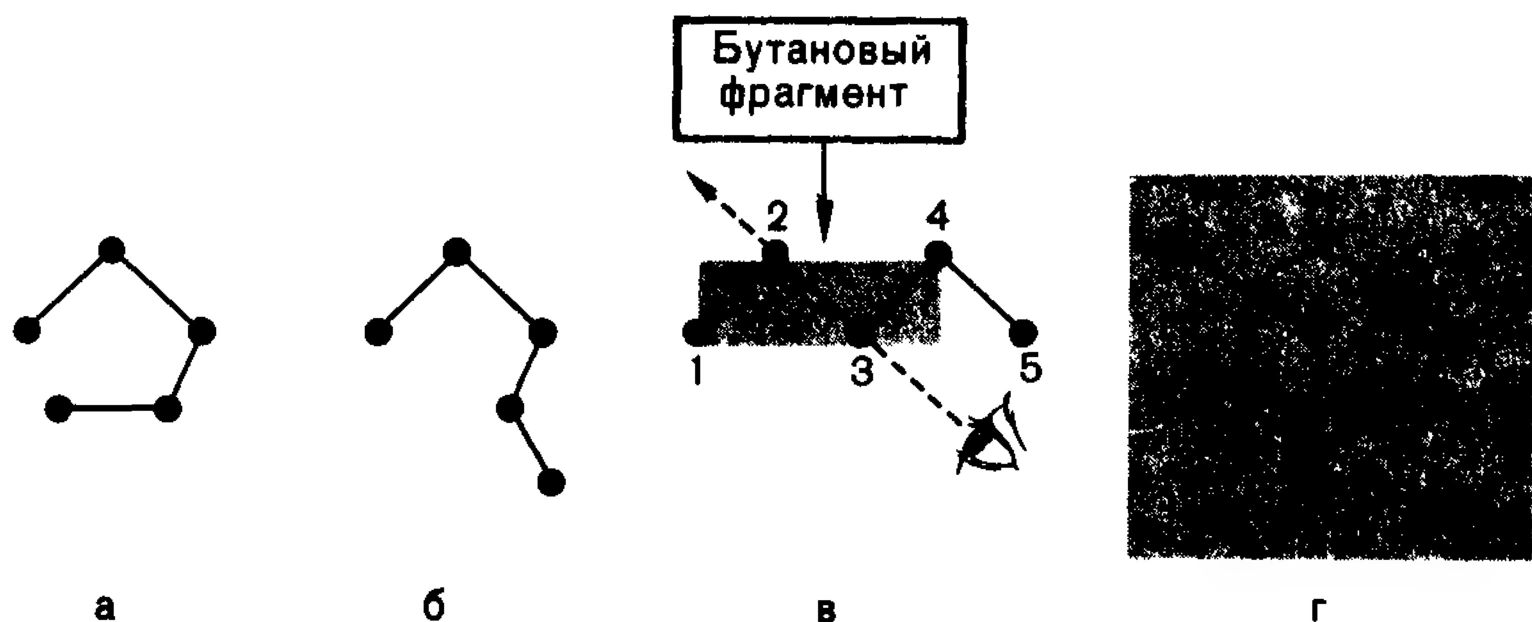


Рис. 3.5. Конформация открытой углеродной цепи.

а — клешневидная; б — нерегулярная; в — зигзагообразная; г — *анти*-конформация бутанового фрагмента.

Малые циклы. К ним относят циклопропан и циклобутан. Ц и к л о п р о п а н. Молекула циклопропана представляет собой равносторонний треугольник с внутренними валентными углами 60°. Все атомы водорода находятся в заслоненном положении (рис. 3.6, а; б). Но несмотря на сильные угловое и торсионное напряжения, система эта настолько жесткая, что поворот метиленовых групп вокруг σ-связей невозможен и у циклопропана нет конформаций.

Циклопропан — единственный плоский цикл, большое напряжение приводит к его неустойчивости. Ряд химических реакций с циклопропаном протекает с разрывом цикла, что согласуется с особенностями его электронного строения. Вследствие взаимного отталкивания орбиталей атомов углерода их максимальное перекрывание осуществляется не строго по прямой, соединяющей ядра связываемых атомов (рис. 3.6, в), а в некоторой степени приближается к боковому перекрыванию *р-АО* в этилене. Поэтому образующиеся С—С связи нельзя отнести к обычным σ-связям. Они являются промежуточными между σ- и π-связями, их называют «банановыми», или τ-связями.

Ц и к л о б у т а н. Четырехчленный цикл с внутренними валентными углами 90° испытывает значительное угловое напряжение. Кроме того, все атомы водорода в нем находятся в заслоненном положении. Напряжение циклобутанового кольца несколько снижается за счет поворота метиленовых групп вокруг С—С связи и выведения из плоскости. Циклобутановое кольцо

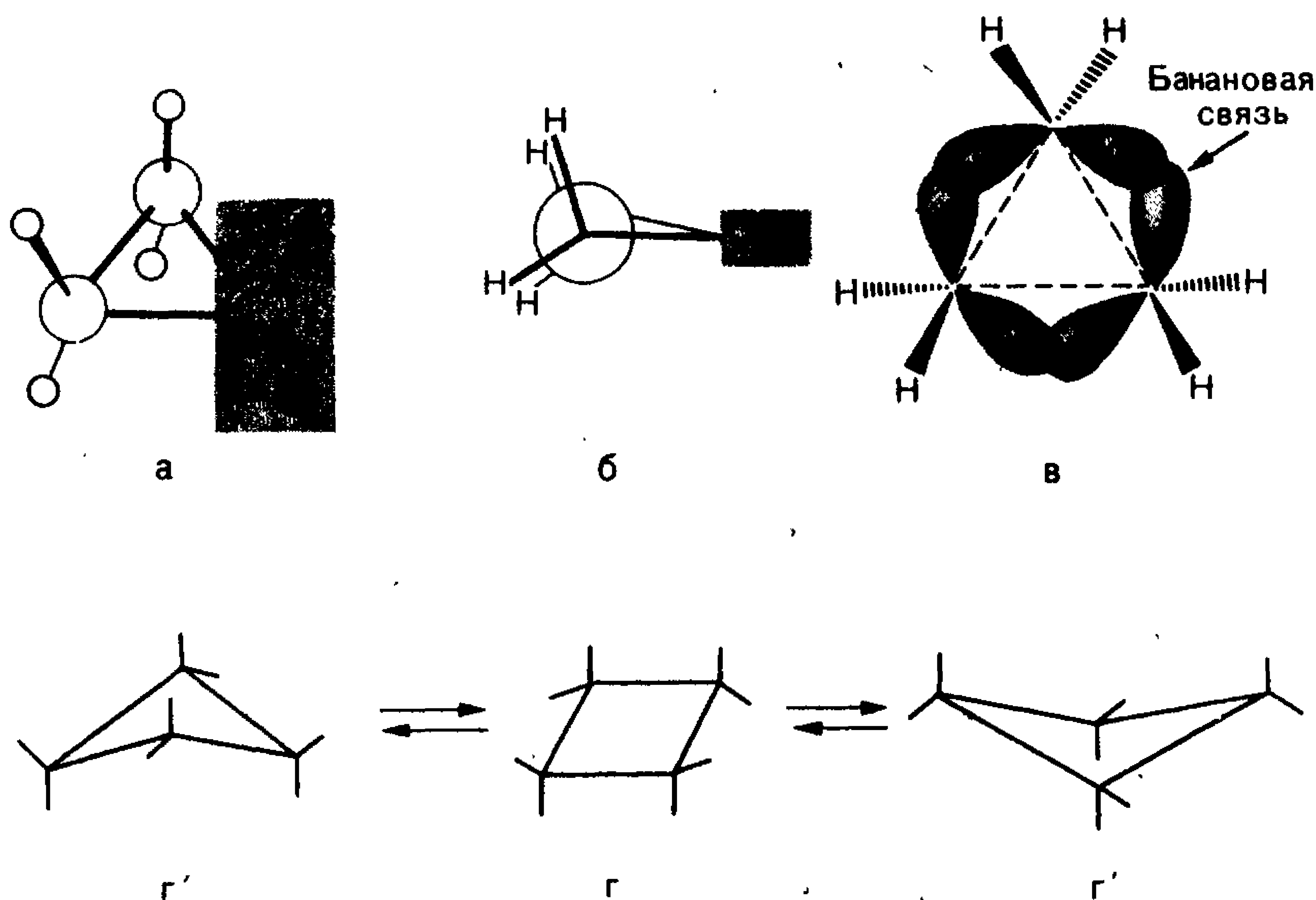


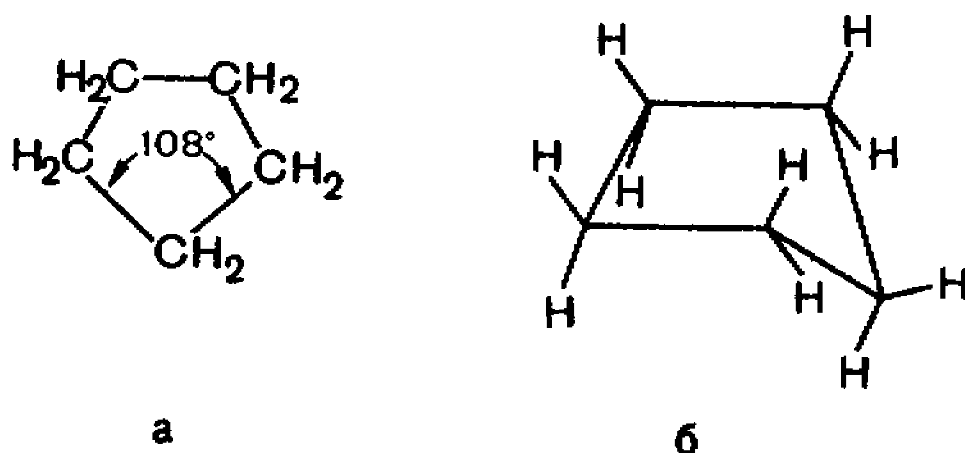
Рис. 3.6. Малые циклы (циклопропан и циклобутан). Объяснение в тексте.

может принимать неплоскую, «сложенную» форму: два атома углерода при этом располагаются выше или ниже плоскости, в которой находятся два других атома углерода (рис. 3.6, г, г′). Энергетический барьер этих взаимных переходов очень невелик, поэтому циклобутан считают практически плоским.

Напряженный четырехчленный цикл редко встречается в природных соединениях. Однако очень важная группа антибиотиков — пенициллины — содержит четырехчленный цикл с атомом азота (см. 10.7).

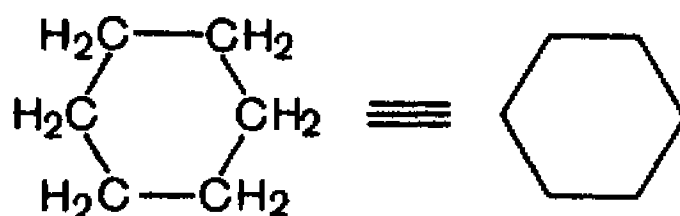
Обычные циклы. К ним принадлежат пяти-, шести- и семичленные циклы.

Циклопентан. У пятичленного цикла в плоской форме (а) валентные углы равны 108°, что близко к нормальному значению. Поэтому в плоском циклопентане угловое напряжение практически отсутствует, но проявляется торсионное напряжение, которое снижается за счет перехода цикла в неплоскую конформацию *конверта* (б).



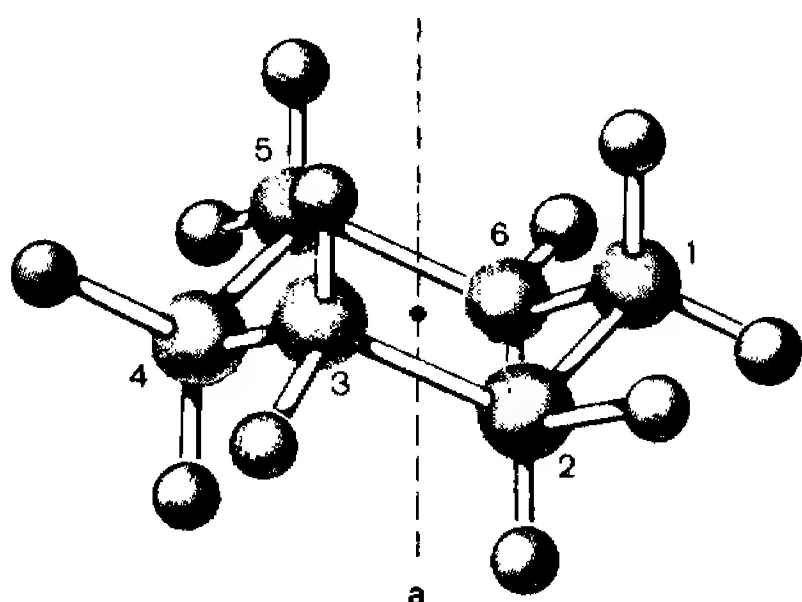
В этой конформации один из атомов углерода выходит из плоскости, в которой расположены остальные четыре атома. Выходящим из плоскости может оказаться любой из пяти атомов; цикл поэтому как бы находится в постоянном волнообразном движении. Пятичленный цикл устойчив.

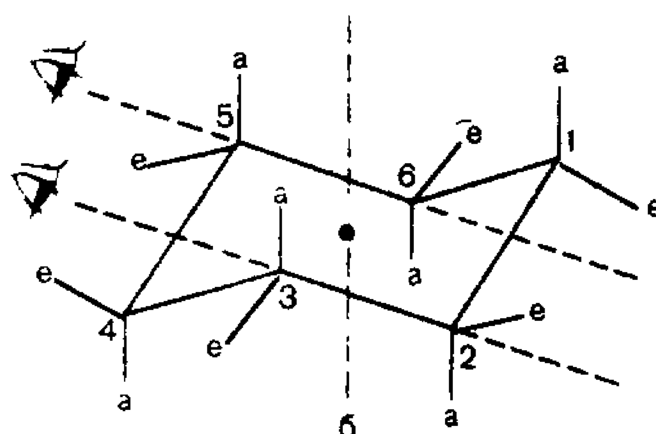
Циклогексан. Шестичленный цикл не может быть плоским из-за наличия сильных углового и торсионного напряжений: в плоском цикле внутренние валентные углы были бы равны 120°, а все атомы водорода находились бы в заслоненном положении.



Циклогексан

У циклогексана возникают менее напряженные неплоские конформации за счет частичного поворота вокруг σ-связей, среди которых более устойчивыми являются конформации *кресла* (рис. 3.7, а—в) и *ванны* (рис. 3.8, а—в). Конформации *кресла* обозначаются C (от. англ. chair — кресло), а конформации *ван-*





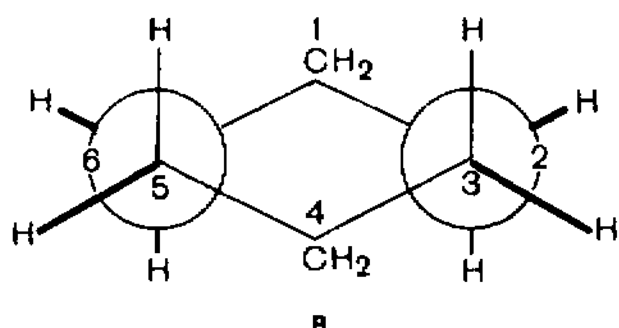


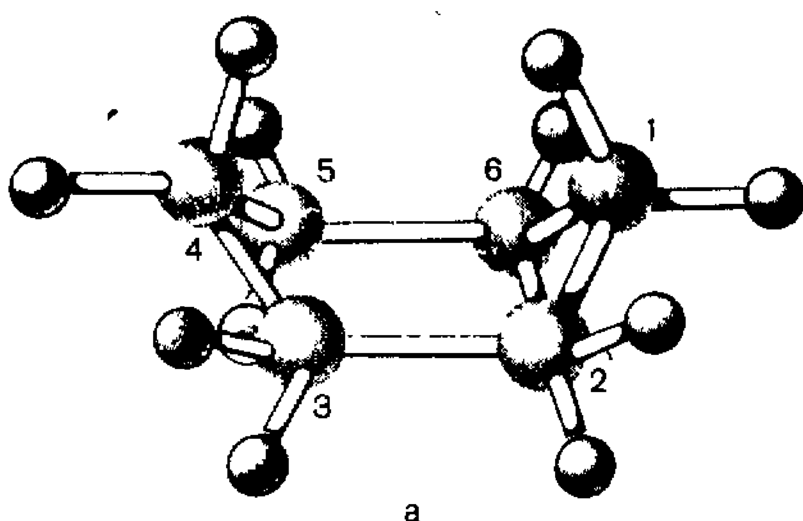
Рис. 3.7. Циклогексан в конформации *кресла*.

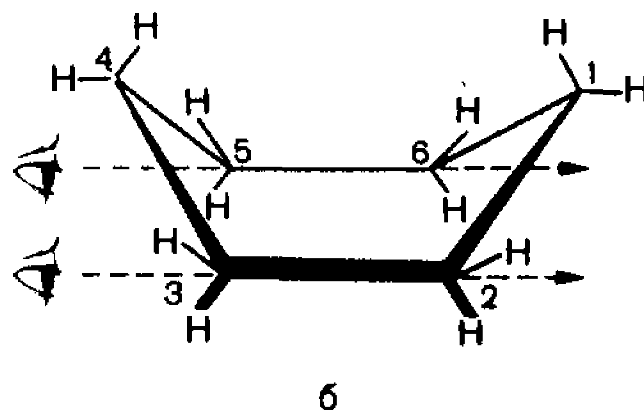
а — шаростержневая модель; б — аксиальные (*а*) и экваториальные (*е*) связи; в — проекция Ньюмена.

ны — В (от англ. bath — ванна). Эти конформации свободны от углового напряжения, так как углы в них равны 109,5°.

В кресловидной конформации циклогексана отсутствуют заслоненные положения атомов водорода и углерода: расположение атомов водорода у всех атомов углерода такое же, как в заторможенной конформации этана (а, а′), а атомов углерода — как в скошенной конформации бутана (б, б′).

Отсутствием углового и торсионного напряжений, а также ван-дер-ваальсова напряжения объясняется относительно наименьшая энергия и большая устойчивость конформации *кресла*.





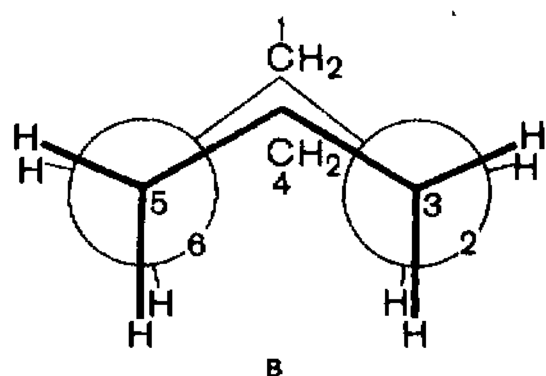
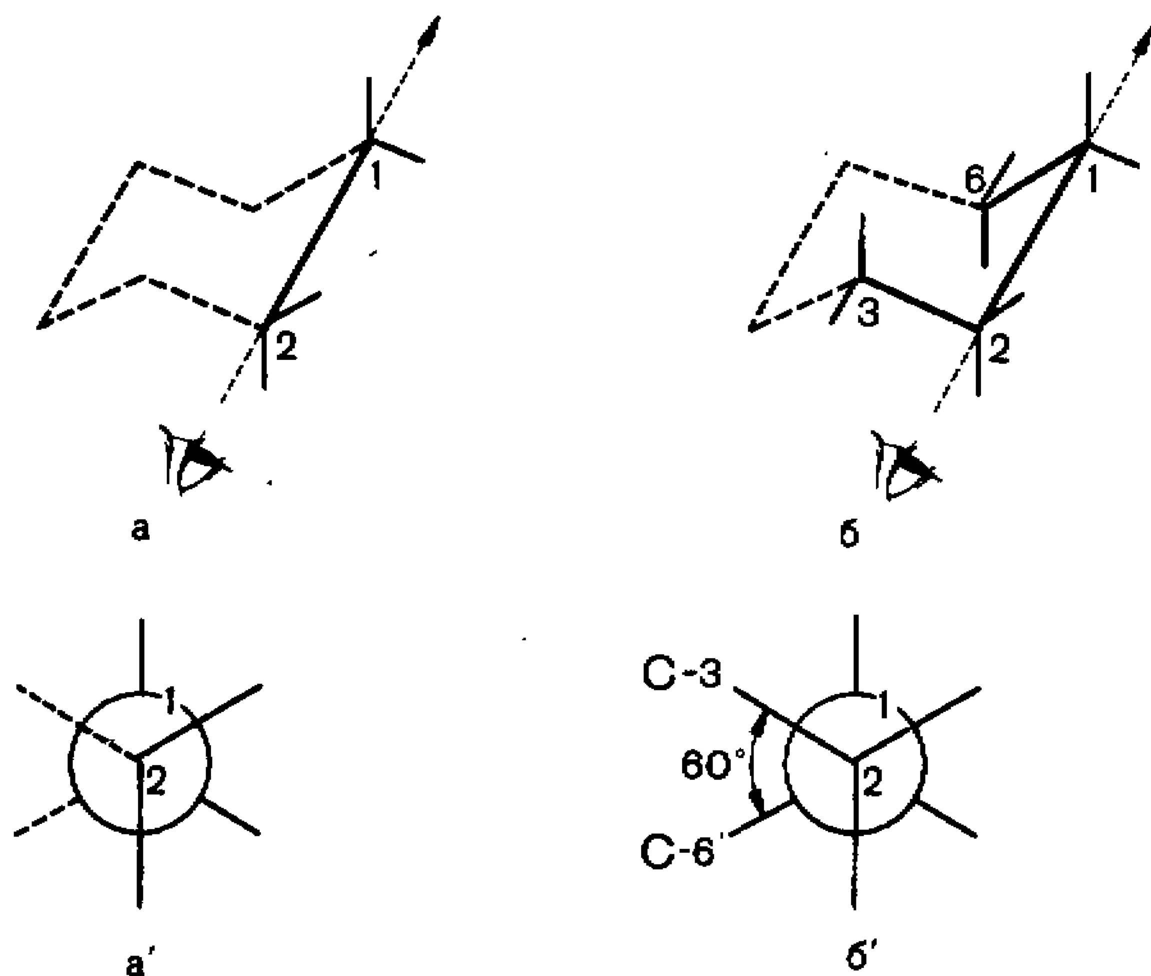


Рис. 3.8. Циклогексан в конформации *ванны*.

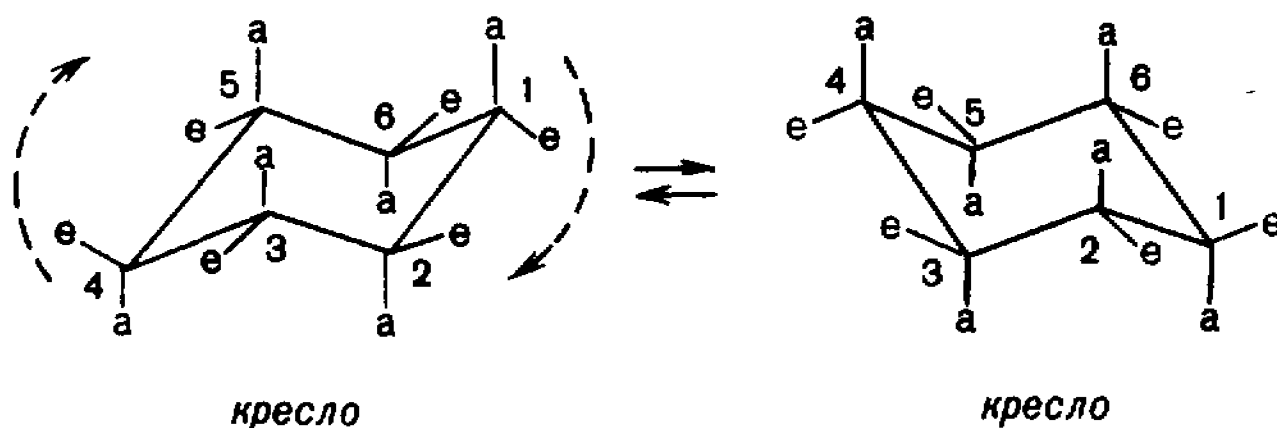
а — шаростержневая модель; б — положение С—Н связей; в — проекция Ньюмена.



В конформации *ванны* у двух пар атомов углерода (С-2 и С-3, С-5 и С-6), лежащих в основании, атомы водорода находятся в заслоненном положении. Это приводит к тому, что энергия конформации *ванны* на 35 кДж/моль больше, чем конформации *кресла*. Отсюда понятно, почему при комнатной температуре 99,9 % молекул циклогексана существуют в конформации *кресла*.

Шесть связей С—Н, параллельные оси симметрии кресловидной формы циклогексана, направленные попеременно вверх и вниз, называются *аксиальными* (символ *а*). Остальные шесть С—Н связей расположены под углом 109,5° к этой оси и также попеременно направлены вверх и вниз. Эти связи называются *экваториальными* (символ *е*). Таким образом, у каждого атома углерода одна связь с атомом водорода расположена аксиально и одна — экваториально (см. рис. 3.7, б).

Для циклогексана возможны две энергетически одинаковые (вырожденные) конформации *кресла*. При переходе их друг в друга аксиальные связи превращаются в экваториальные и наоборот. Такой процесс называют инверсией цикла. Инверсия осуществляется быстро и циклогексан представляет собой равновесную смесь двух кресловидных конформаций с одинаковой энергией.

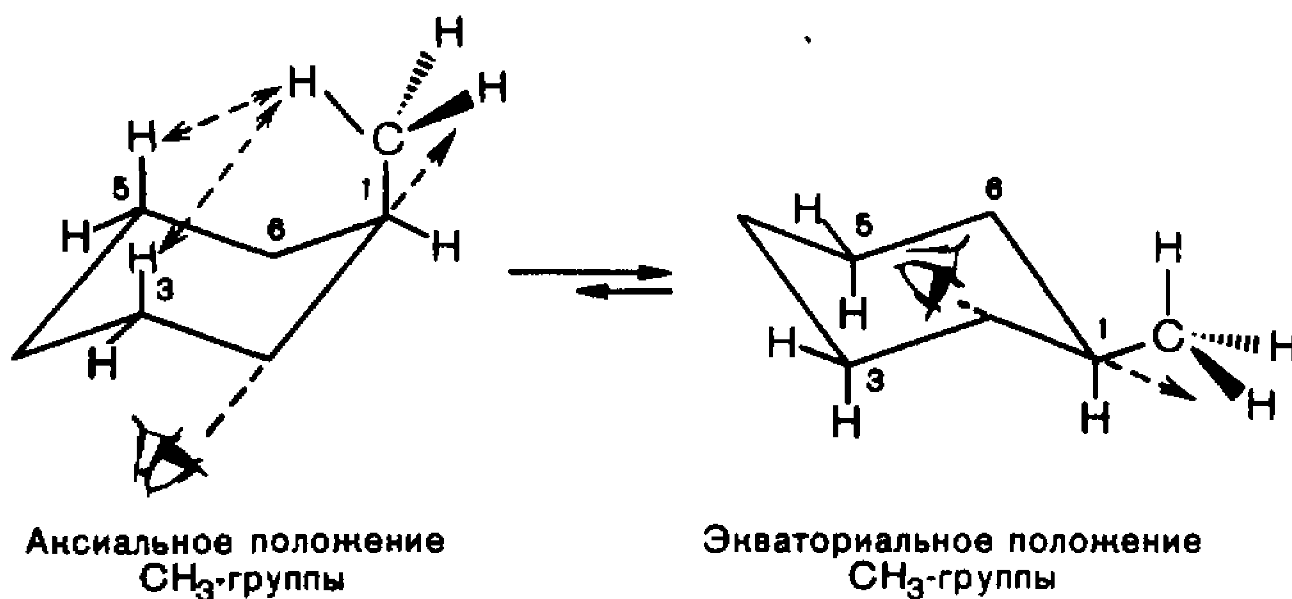


Взаимное превращение этих конформаций, а также переход конформации *кресла* в конформацию *ванны* происходит через гибкие формы, известные под названиями *полукресла* и «искаженной» *ванны* (*твист*-форма). При переходе от одной конформации к другой меняется потенциальная энергия системы. Максимум энергии соответствует конформации *полукресла*; минимальной энергией обладает конформация *кресла*.

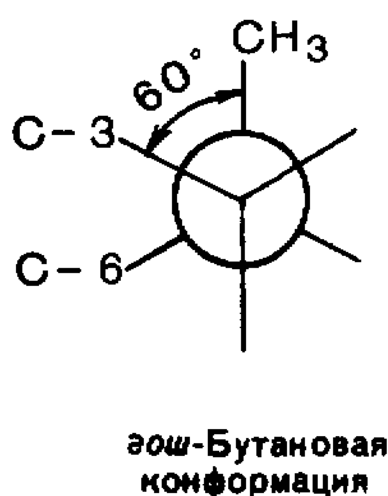
В монозамещенных производных циклогексана заместитель в кресловидной конформации может занимать либо экваториальное, либо аксиальное положение. В результате инверсии цикла эти формы могут превращаться одна в другую, но они уже не будут энергетически равноценными. Равновесие сдвигается в сторону более выгодной формы с экваториальным расположением заместителя, называемой далее для краткости экваториальной формой.

В экваториальной форме монозамещенного циклогексана, например метилциклогексана, бутановый фрагмент, в состав которого входит метильная группа, имеет заторможенную, *анти*-конформацию.

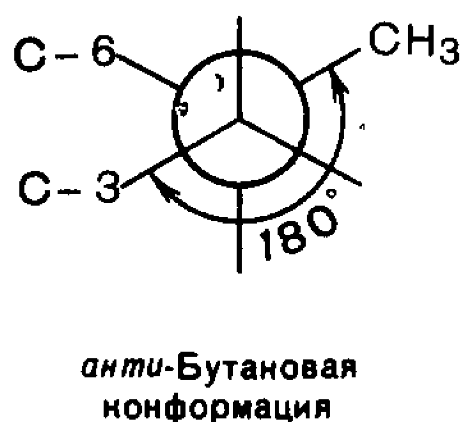
При аксиальном положении метильной группы в этом же бутановом фрагменте осуществляется *гош*-конформация. В аксиальной форме метилциклогексана проявляется также так называемое *1,3-диаксиальное взаимодействие,* т. е. взаимное отталкивание между сближенными в пространстве аксиальной группой CH_3 и аксиальными атомами водорода у каждого третьего по счету атома углерода. Все это приводит к увеличению энергии аксиальной формы на 7,5 кДж/моль. Поэтому в равновесной смеси резко преобладает (95 %) экваториальный конформер.



Аксиальное положение CH_3-группы — Экваториальное положение CH_3-группы

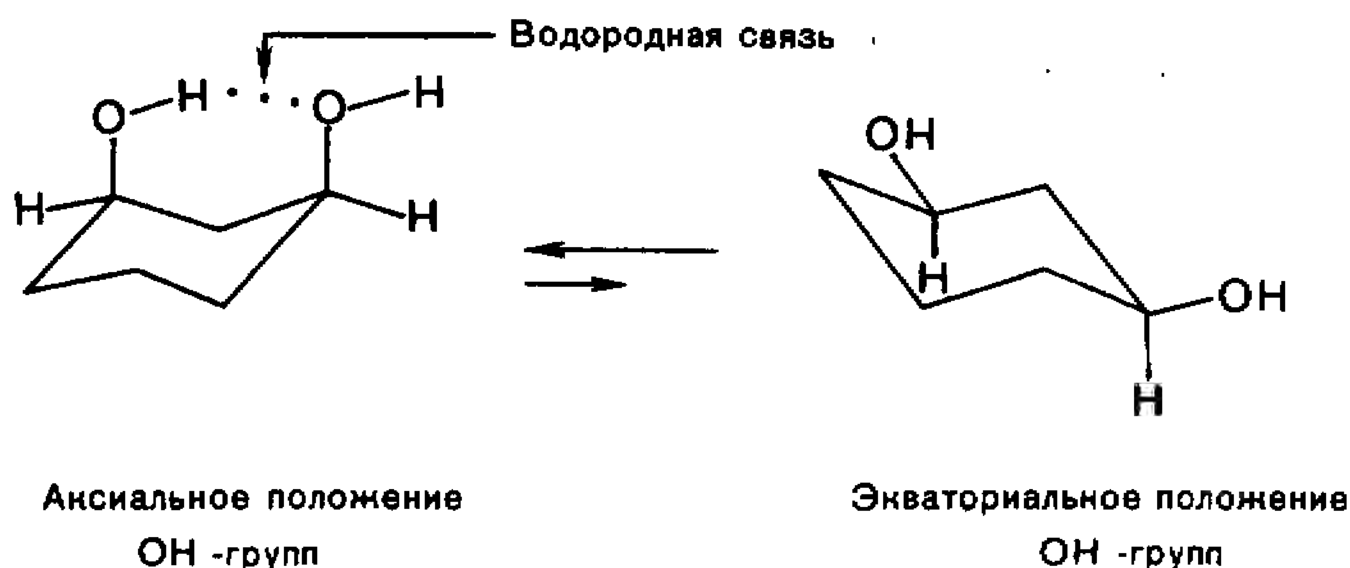


гош-Бутановая конформация



анти-Бутановая конформация

В отдельных случаях более выгодным может оказаться аксиальное положение заместителей. Например, у *цис*-циклогександиола-1,3 преобладает диаксиальная форма, так как она стабилизируется водородной связью, возникающей между двумя гидроксильными группами при их аксиальном расположении.



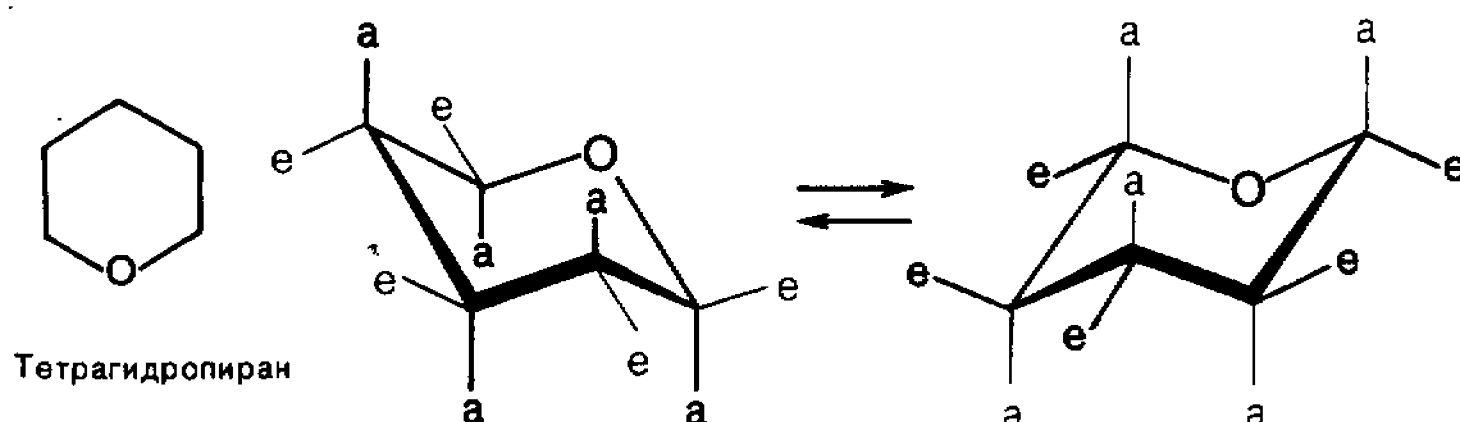
Циклогексановое кольцо служит структурным фрагментом многих биологически активных соединений — миоинозита (см. 9.3.1), стрептомицина (см. 12.2), стероидов (см. 14.2.3) и др. В большинстве природных соединений оно имеет форму *кресла*, и лишь в некоторых случаях, например в камфоре — форму *ванны* (см. 14.2.1).

Гетероциклы. В природных соединениях часто встречаются пяти- и шестичленные циклы, содержащие гетероатомы. Гетероатомы, в частности кислород и азот, находятся в одинаковом с атомом углерода состоянии гибридизации и имеют небольшой объем, поэтому существенно не меняют конформационого строения аналогичного карбоцикла. Некоторые изменения происходят только в величинах длин связей и валентных углов.

Широкое распространение имеет насыщенный шестичленный гетероцикл с атомом кислорода — тетрагидропиран. Этот цикл присущ углеводам и называется *пиранозным*.

Пиранозный цикл существует в наименее напряженной конформации *кресла* и лишь в отдельных случаях — в конформации *ванны*.

Наличие атома кислорода меняет симметрию шестичленного цикла, что приводит к возрастанию числа конформаций пиранозного цикла по сравнению с циклогексановым. Для пиранозного цикла возможны две конформации *кресла*, которые не будут энергетически равноценными (вырожденными). При взаимопревращении этих конформаций экваториальные связи становятся аксиальными и наоборот.



3.2.3. Элементы симметрии молекул

Стереохимические представления базируются на рассмотрении молекулы как геометрического тела в трехмерном пространстве. Такой подход обусловливает привлечение в стереохимию ряда геометрических понятий, в частности элементов симметрии тел. При применении к молекуле органического соединения понятия симметрии геометрических фигур ее наиболее важными элементами симметрии будут ось и плоскость.

Если при вращении молекулы вокруг проходящей через нее оси на угол $360°/n$ она совмещается с первоначальной структурой n раз, то такая ось называется **осью симметрии** n-го порядка. Оси симметрии могут быть 2-го, 3-го и т. д. порядка. Чем выше порядок оси, тем симметричнее молекула. Молекула трихлорметана, например, имеет ось симметрии 3-го порядка, совпадающую со связью С—Н. Это означает, что при вращении молекулы $CHCl_3$ вокруг оси на 120° происходит совпадение с исходной структурой (рис. 3.9, а).

Плоскостью симметрии является воображаемая плоскость, проходящая через молекулу или атом углерода с его заместителями и делящая молекулу на две равные части. Например, в молекуле трихлорметана (хлороформа) плоскость симметрии проходит через фрагмент H—C—Cl (рис. 3.9,*б*). Существуют, однако, молекулы, не обладающие плоскостью симметрии, которые оказываются несовместимыми со своим зеркальным изображением. Это свойство называется хиральностью, а сами молекулы — хиральными.

Термин «хиральность» означает, что два предмета находятся в таком отношении друг к другу, как левая и правая руки (от греч. cheir — рука), т.е. представляют собой зеркальные изображения, не совпадающие при попытке совместить их в пространстве (рис. 3.10). В нашем окружении часто встречаются хиральные объекты: пара башмаков, пара перчаток, левая и правая винтовые лестницы и др. Наглядным примером несовместимости предмета и его зеркального изображения служит невозможность надеть на левую руку правую перчатку, соответствующую пространственному расположению правой руки. Таким образом, хиральность в первую очередь понятие геометрическое, а не химическое.

Чтобы установить, является ли молекула хиральной, необходимо построить ее модель и модель ее зеркального изображения (рис. 3.11, а) и выяснить, совмещаются ли они в пространстве. Если не совмещаются — молекула хиральна (рис. 3.11, б), если совмещаются — ахиральна. Этот прием дает точный ответ, но он не всегда реален. При некотором навыке можно и без построения моделей на основе стереохимических формул делать вывод о наличии или отсутствии плоскости симметрии и, следовательно, определять, хиральна ли рассматриваемая молекула.

Простейший случай хиральности обусловлен наличием в моле-

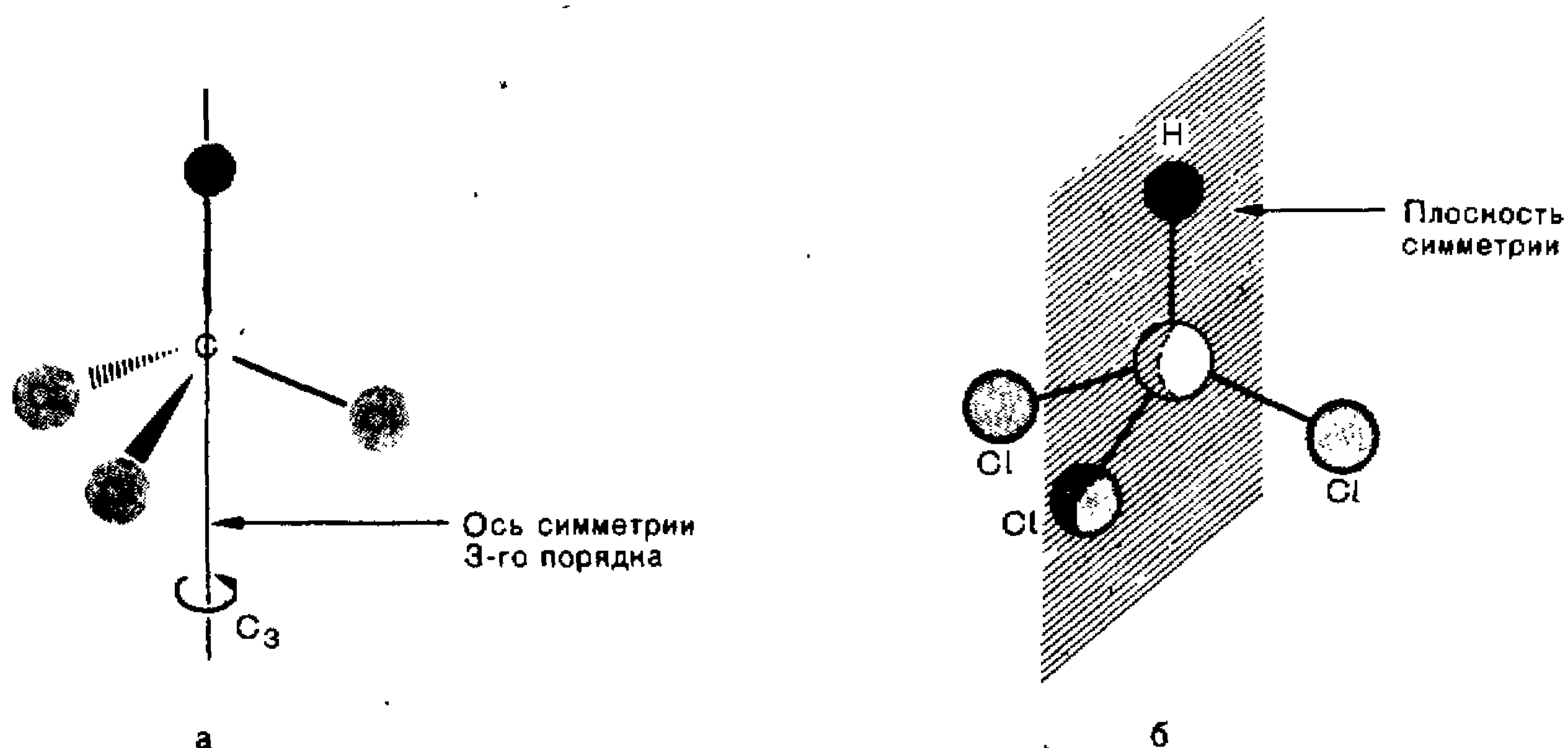


Рис. 3.9. Элементы симметрии молекулы. Объяснение в тексте.

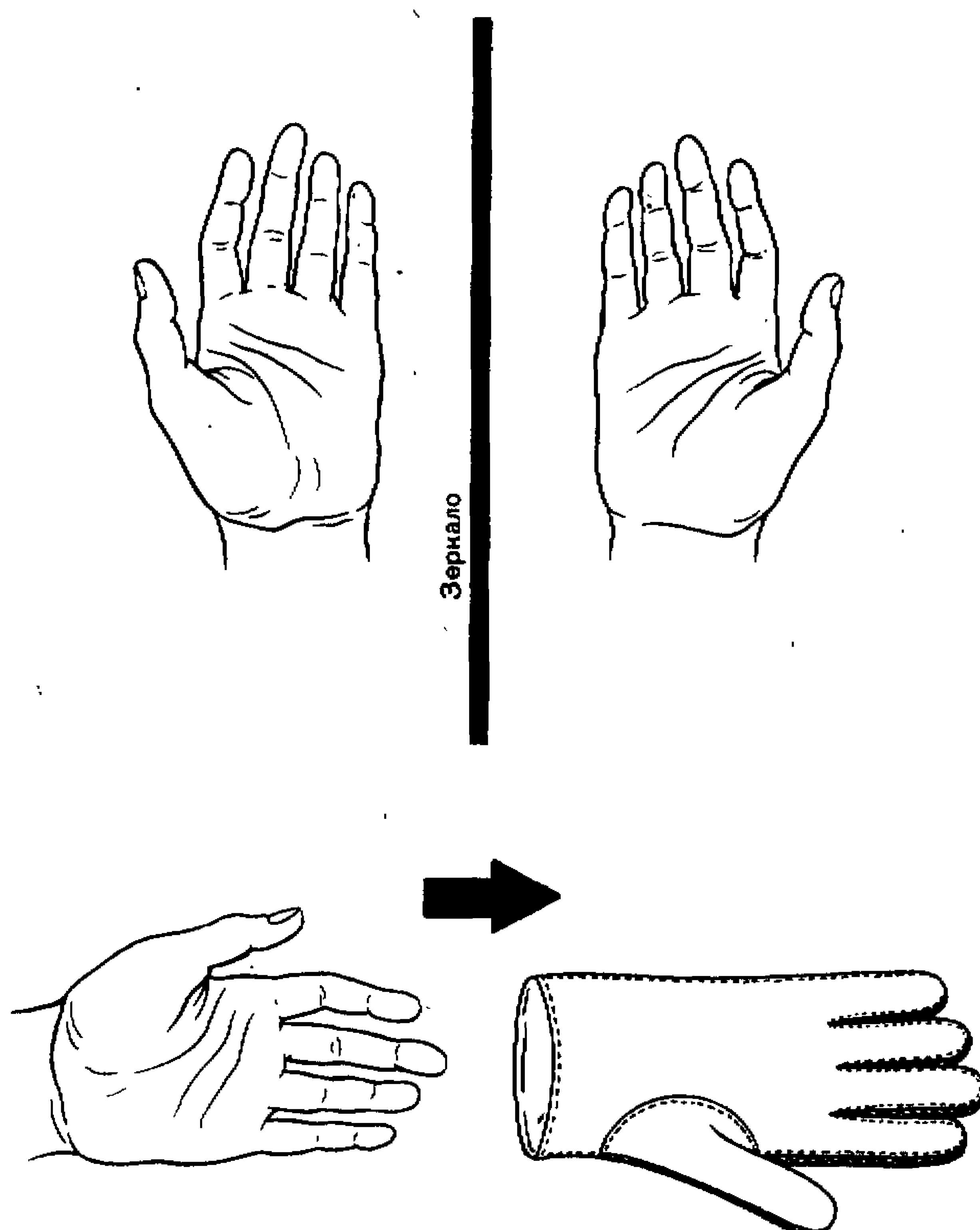


Рис. 3.10. Хиральные объекты.

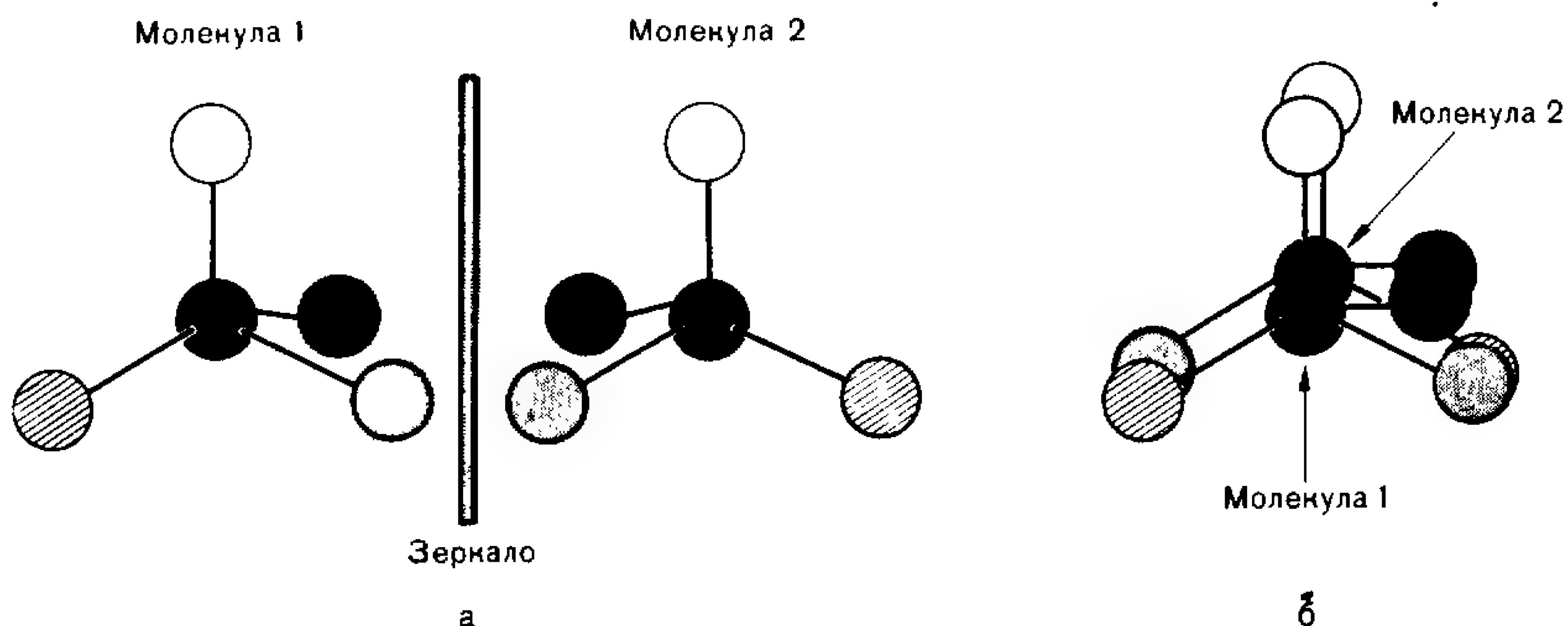


Рис. 3.11. Хиральные молекулы. Объяснение в тексте.

куле центра хиральности (хирального центра), которым может служить атом углерода, азота, кремния, германия и др., содержащий четыре различных заместителя. Для органической химии наибольшее значение имеют соединения с хиральным атомом углерода. У такого атома отсутствуют элементы симметрии. В связи с этим его также называют асимметрическим.

● Асимметрический атом углерода — атом, связанный с четырьмя различными атомами или группами (обозначается *С).

В большинстве случаев наличие хирального атома углерода в молекуле уже служит указанием на ее хиральность. Однако наличие центра хиральности не единственное и достаточное условие для проявления хиральности у молекулы в целом. В дальнейшем будут встречаться соединения, у которых несмотря на наличие двух центров хиральности (асимметрических атомов углерода), молекула может обладать плоскостью симметрии и поэтому быть ахиральной (мезовинная кислота, цистин и др.).

Оптическая активность. Хиральные соединения проявляют оптическую активность при пропускании через них плоскополяризованного света. После прохождения через поляризатор обычный свет (рис. 3.12, а) становится плоскополяризованным, т. е. вектор электрического поля колеблется только в одной плоскости, перпендикулярной направлению распространения луча (рис. 3.12, б). Эта плоскость называется плоскостью поляризации света.

Плоскополяризованный луч получается при сложении левого и правого циркулярно поляризованных лучей (рис. 3.12, в), которые можно сравнить с хиральными винтовыми лестницами.

Возникновение оптической активности у хирального соединения объясняется тем, что скорость распространения левого и правого циркулярно поляризованных компонентов плоскополяризованного света в оптически активной (хиральной) среде различна. При прохождении плоскополяризованного света через оптически активное вещество у составляющих его лучей возникает разность фаз. В результате на выходе из оптически активной среды плоскость поляризации света будет отклонена от своего первоначального положения на некоторый угол α.

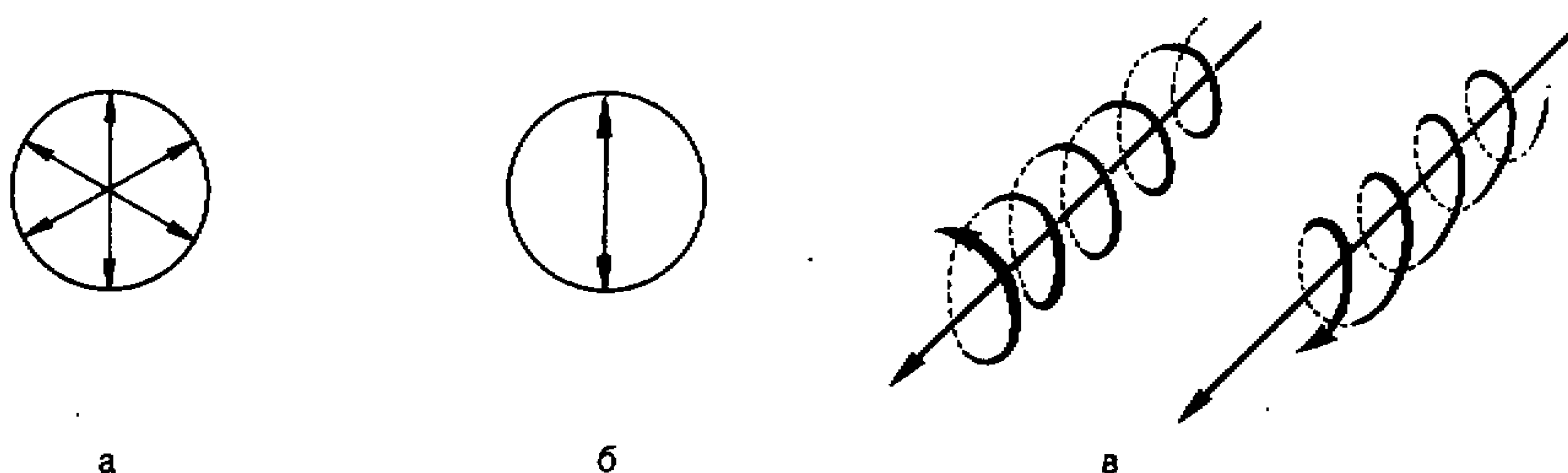


Рис. 3.12. Виды поляризации световой волны. Объяснение в тексте.

Измерение оптической активности. Отклонение плоскости поляризации света может происходить по часовой стрелке, тогда вещество называется *правовращающим,* при отклонении против часовой стрелки — *левовращающим.*

Величина угла α зависит от природы вещества и растворителя, длины волны света и температуры. Значение величины угла α используют для расчета удельного вращения [α], характеризующего оптическую активность 1 г вещества в 1 мл раствора при длине поляриметрической трубки 10 см. Удельное вращение является константой оптически активного вещества при определенных условиях измерения. Обычно измерение производится при облучении монохроматическим светом с длиной волны D-линии натрия (λ 589 нм) при 20 °C; удельное вращение обозначается $[\alpha]_D^{20}$.

Поляриметр. Состоит из двух призм, между которыми помещается поляриметрическая трубка с раствором оптически активного вещества (рис. 3.13). Одна из призм поляризует луч, исходящий от источника света (1) и называется поляризатором (2). Другая призма — анализатор (4) — пропускает через себя плоскополяризованный свет, выходящий из поляриметрической трубки (3). Если вещество оптически неактивно, то при одинаковой ориентации двух призм свет через анализатор проходит полностью (рис. 3.13, а). Если после поляриметрической трубки плоскость поляризации света изменилась, то для полного прохождения такого света нужно повернуть анализатор на угол α, который и соответствует углу вращения плоскости поляризации света оптически активным веществом (рис. 3.13, б).

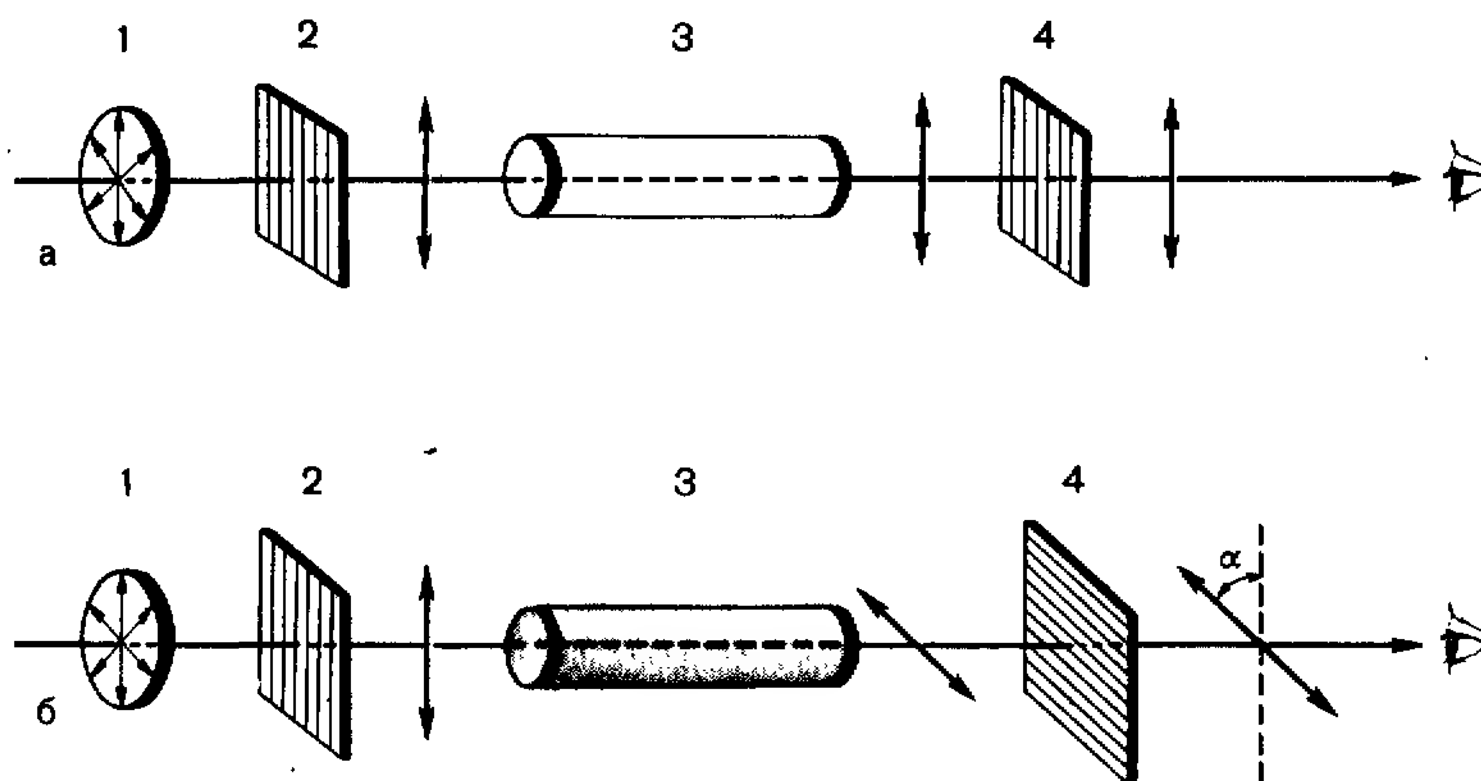


Рис. 3.13. Общая схема поляриметра. Объяснение в тексте.

3.2.4. Энантиомерия

Наиболее важным следствием хиральности молекул является существование их в виде пары пространственных изомеров — энантиомеров, представляющих несовместимые в пространстве зеркальные изображения (зеркальные антиподы). Энантиомерия возможна только у хиральных молекул.

● Энантиомеры — стереоизомеры, молекулы которых относятся между собой как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение.

Энантиомеры одинаковы по физическим и химическим свойствам. Они имеют одинаковые температуры плавления и кипения, обладают одинаковой растворимостью, вступают с одинаковой скоростью в одни и те же реакции в обычных, ахиральных, условиях. Отличить энантиомеры можно только с помощью «хирального» метода, используя воздействие на них какого-либо хирального фактора, например, поляризованного света. Энантиомеры способны вращать плоскость поляризации света, т. е. обладают *оптической активностью.* Отсюда происходит их другое, исторически сложившееся название — оптические изомеры. Энантиомеры имеют одинаковые значения величин угла вращения α, но противоположные его направления: один — левовращающий, другой — правовращающий. Правое вращение обозначают знаком (+), левое — знаком (—).

Смесь равных количеств энантиомеров называется **рацематом.** Рацематы не обладают оптической активностью (оптически недеятельны), что иногда обозначают знаком ($\pm$) перед названием соединения.

Величину и знак угла вращения хиральных соединений нельзя предсказать; они определяются экспериментально с помощью приборов — поляриметров (при фиксированной длине волны) и спектрополяриметров (при переменных длинах волн).

Оптическая активность известна и в мире неорганических соединений (кварц, хлорат натрия и др.), где она, как правило, связана только с особенностями кристаллического строения и исчезает при растворении. У органических же соединений оптическая активность проявляется и в растворенном состоянии. Она обусловлена особенностями строения молекул.

Примером пары природных энантиомеров с одним центром хиральности может служить 2-гидроксипропановая (молочная) кислота CH_3*CHOH—COOH. В молекуле этого соединения атом углерода С-2 является асимметрическим. Хиральность молекулы доказывается несовместимостью в пространстве тетраэдрических моделей «предмета» и его зеркального изображения (рис. 3.14, а).

Энантиомеры молочной кислоты представляют собой легкоплавкие призмы с т. пл. 25 °С. Они имеют равное по абсолютной величине, но противоположное по знаку вращение: —2,6° и

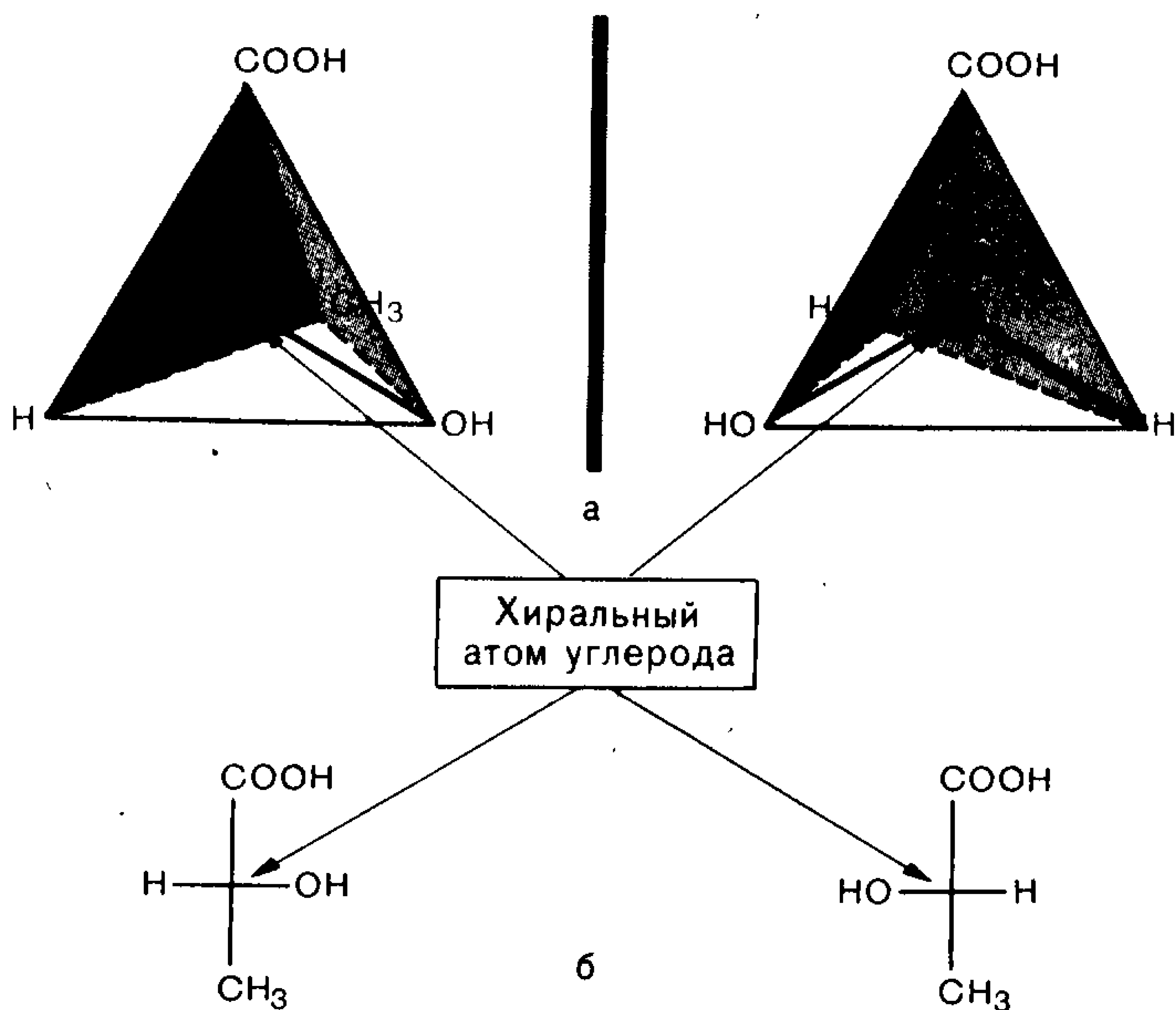


Рис. 3.14. Энантиомеры молочной кислоты. Объяснение в тексте.

+2,6° (2,5 % водный раствор). Рацемическая молочная кислота оптически неактивна. Молочная кислота получается в процессе *молочнокислого брожения,* которое является результатом жизнедеятельности бактерий, перерабатывающих сахаристые вещества. В зависимости от вида бактерий образуется либо рацемическая, либо левовращающая молочная кислота. Правовращающая молочная кислота содержится в мышцах животных.

Проекционные формулы Фишера. Для изображения энантиомеров на плоскости используют проекционные формулы Фишера, называемые иногда просто проекциями Фишера. На плоскость бумаги проецируется тетраэдр. В зависимости от того, как он повернут в трехмерном пространстве и каким его видит наблюдатель, для одного и того же соединения может быть получено несколько проекций. Поэтому руководствуются определенными правилами. Углеродную цепь располагают вертикально таким образом, чтобы вверху оказалась старшая группа. Например, у гидроксикислот (см. рис. 3.14, *а*) принято располагать тетраэдр так, что наверху оказывается карбоксильная группа, а на горизонтальном ребре, повернутом к наблюдателю, располагаются атом водорода и гидроксильная группа (или галогены, аминогруппа и т. п. у других гетерофункциональных кислот). Хиральный атом углерода, находящийся в центре тетраэдра, переносится на плоскость в точку пересечения горизонтальной и вертикальной линий и не обозначается символом. Расположенные по горизонтали заместители направлены к наблюдателю, а по вер-

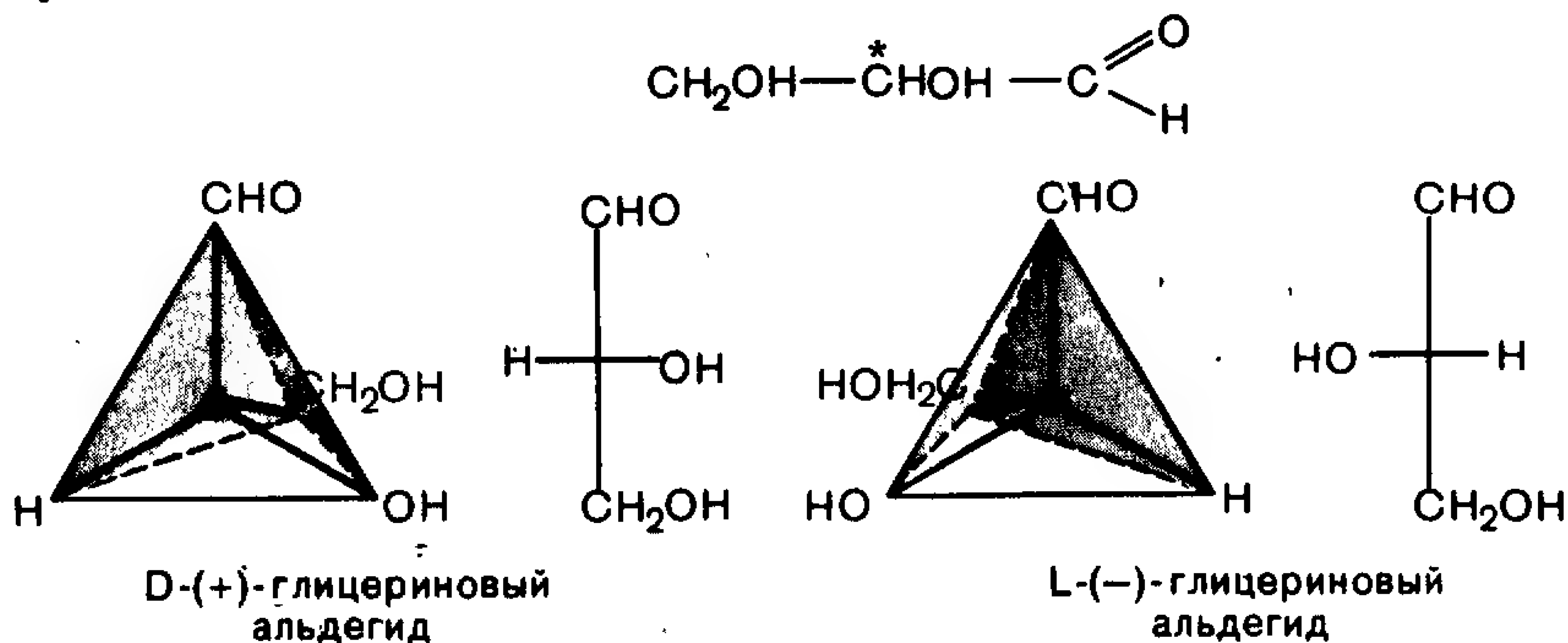
тикали — «уходят» от наблюдателя, т. е. находятся за плоскостью бумаги. На рис. 3.14, б показано изображение энантиомеров молочной кислоты в проекциях Фишера.

Правила обращения с формулами Фишера. При пользовании проекциями Фишера необходимо знать, что перемена заместителей местами с нечетным числом перестановок, либо поворот всей формулы на 90° в плоскости бумаги, либо вращение формулы на 180° с выведением из плоскости приводит к изменению стереохимического смысла, т. е. превращает ее в формулу антипода. Четное число перестановок заместителей или вращение на 180° без выведения из плоскости конфигурацию не меняет.

Относительная и абсолютная конфигурация. Определение абсолютной конфигурации, т. е. истинного расположения в пространстве заместителей у хирального центра, стало возможным только с появлением высокоразрешающих физико-химических методов, в частности рентгеноструктурного анализа. Первым соединением, для которого удалось определить абсолютную конфигурацию (1951), была (+)-винная кислота.

Установление абсолютной конфигурации — трудоемкий процесс. После выяснения абсолютных конфигураций нескольких соединений появилась возможность характеризовать все остальные путем сравнения их конфигураций с конфигурациями эталонных (ключевых) соединений, т. е. определить относительные конфигурации.

Потребность в стандарте, с которым можно сравнивать конфигурацию исследуемого соединения, возникла задолго до появления реальной возможности установления абсолютной конфигурации. По предложению М. А. Розанова (1906) за *конфигурационный стандарт* был принят глицериновый альдегид. Его право- и левовращающим энантиомерам были приписаны определенные конфигурации, обозначенные как D-(+)- и L-(—)-глицериновые альдегиды.



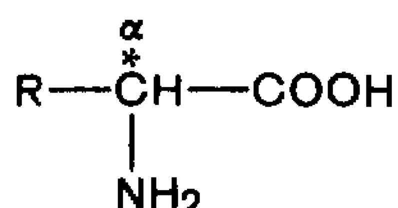
D-(+)-глицериновый альдегид

L-(—)-глицериновый альдегид

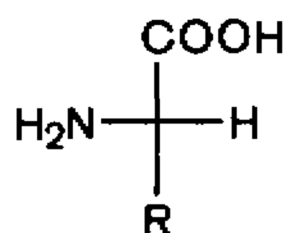
Правильность произвольно приписанной (+)-глицериновому альдегиду конфигурации в дальнейшем была подтверждена экспериментально и приобрела силу абсолютной конфигурации.

Заглавные буквы D и L стали символами стереохимической номенклатуры.

К D-стереохимическому ряду относят родственные D-глицериновому альдегиду соединения с аналогичной конфигурацией центра хиральности. У этих соединений функциональные группы (OH, NH_2, галогены) в проекции Фишера (правильно написанной!) располагаются справа от вертикальной линии. К L-ряду относят соединения с противоположной конфигурацией центра хиральности. Например, входящие в состав белков α-аминокислоты в подавляющем большинстве относятся к L-ряду (см. 11.1.2). В их проекциях аминогруппа находится слева по аналогии с гидроксильной группой в L-глицериновом альдегиде.

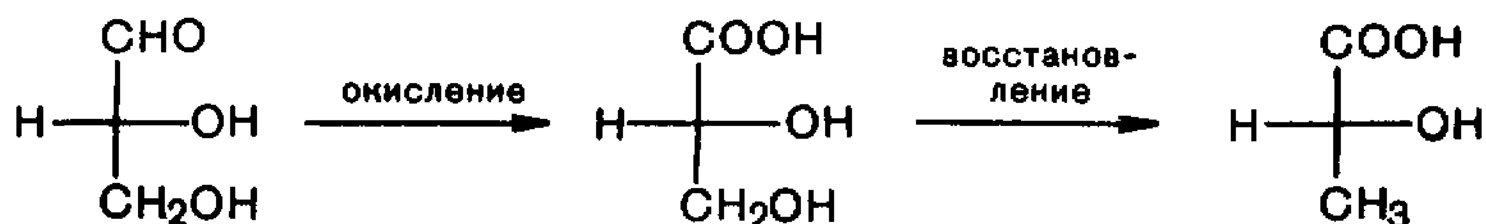


α-Аминокислота



L-α-аминокислота

Сравнение конфигурации исследуемого соединения с глицериновым альдегидом производят путем серии химических превращений, не затрагивающих центр хиральности. Например, (—)-молочную кислоту можно получить из D-(+)-глицеринового альдегида. Естественно, что конфигурация хирального атома углерода будет у нее одинаковой с исходным альдегидом, т. е. полученная (—)-молочная кислота будет принадлежать к D-ряду.



D-(+)-глицериновый альдегид

D-(—)-молочная кислота

Знак вращения не имеет прямой связи с конфигурацией. Два соединения могут иметь одинаковую конфигурацию, но противоположные знаки вращения. Более того, для одного и того же соединения в зависимости от условий определения угла вращения (разные растворители, температура) могут получаться разные знаки.

R, S-номенклатура. В стереохимических названиях D, L-система все чаще заменяется R, S-системой, основанной на непосредственном рассмотрении пространственной модели молекулы с учетом старшинства заместителей у центра хиральности. Старшинство заместителей определяется по величине атомного номера элемента, связанного с центром хиральности. Модель

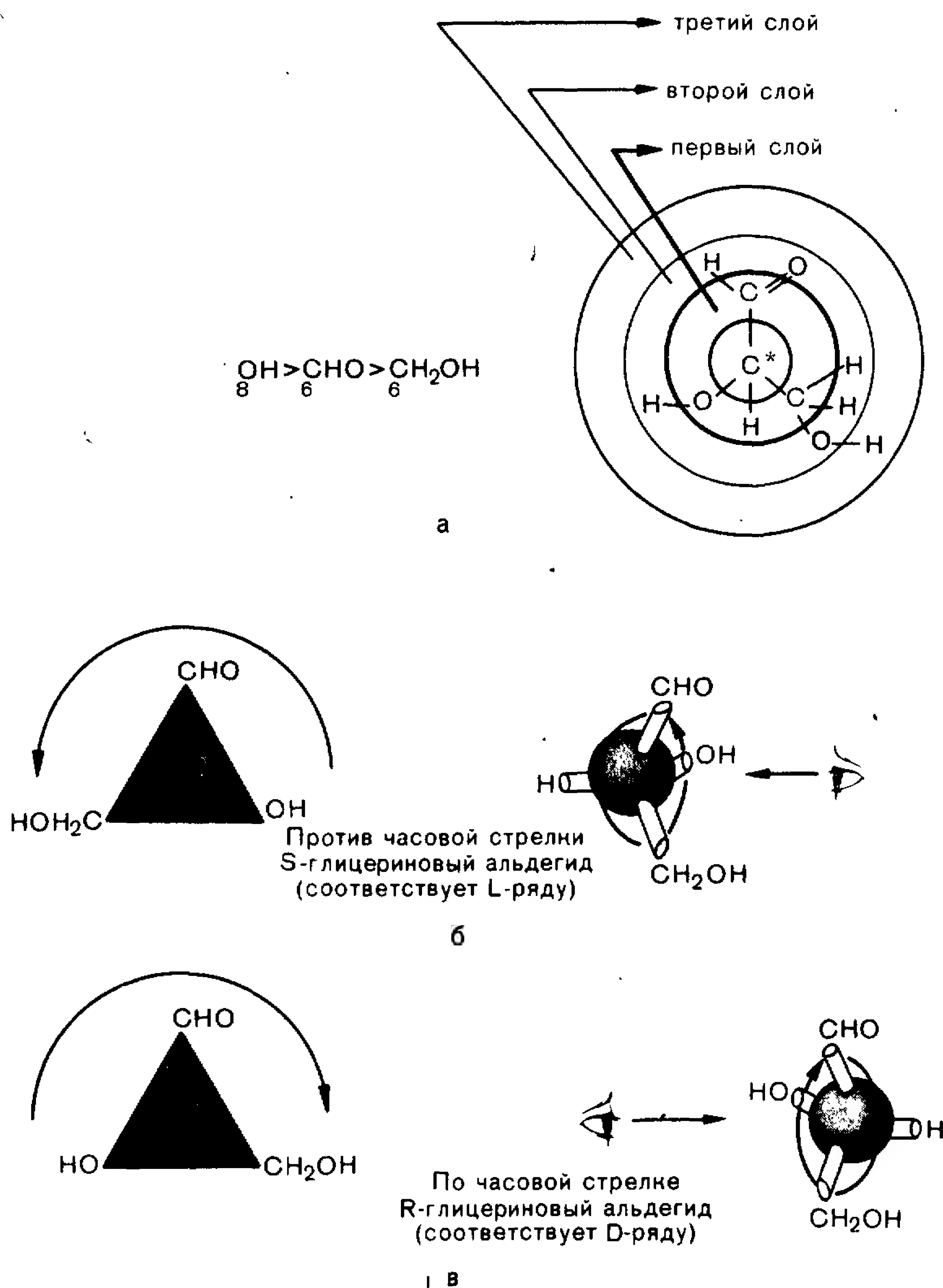


Рис. 3.15. R, S-номенклатура энантиомеров глицеринового альдегида.

а — последовательность старшинства заместителей у хирального атома углерода; б, в – направление падения старшинства заместителей.

молекулы располагают так, чтобы самый младший заместитель (обычно атом водорода) был наиболее удален от наблюдателя. Если старшинство трех других заместителей, лежащих в повернутом к наблюдателю основании тетраэдра, убывает по часовой стрелке, то такая конфигурация обозначается R (от лат. rectus — правый), против часовой стрелки — S (от лат. sinister — левый).

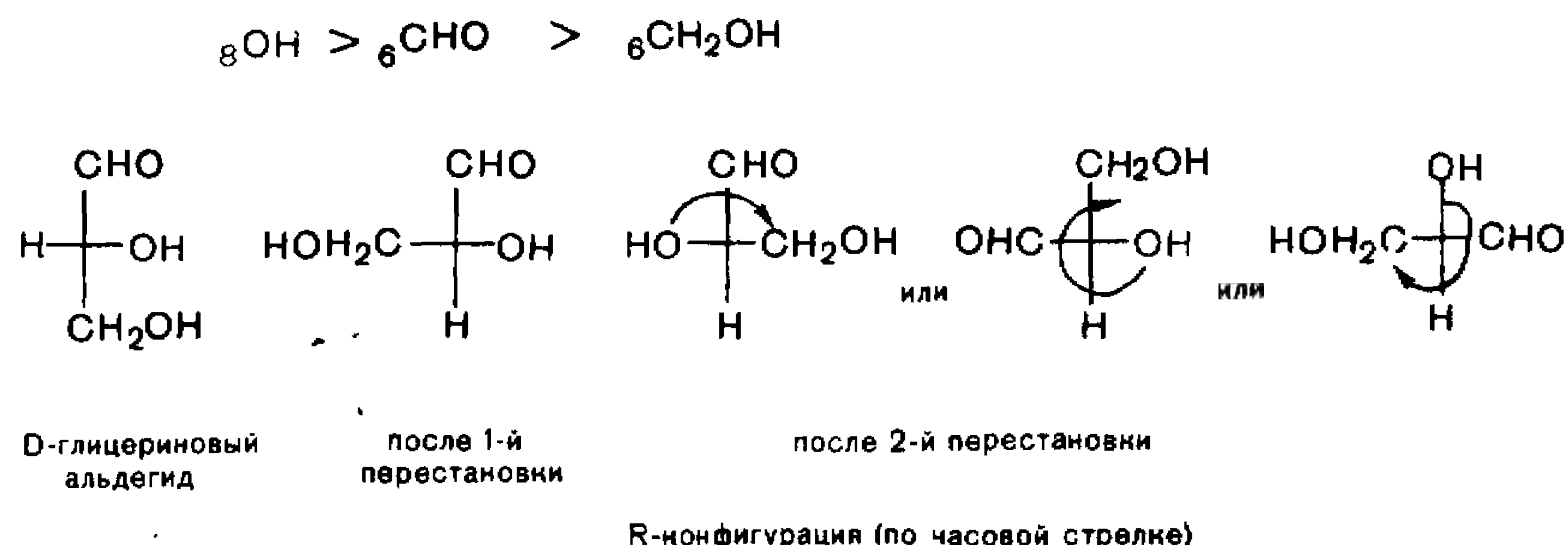
В тех случаях, когда атомные номера оказываются одинаковыми, для решения вопроса о старшинстве привлекают атомные номера элементов «второго слоя», т. е. тех элементов, которые сами непосредственно не связаны с центром

хиральности. Атом второго слоя, связанный двойной связью, учитывается дважды.

Для определения последовательности старшинства заместителей в глицериновом альдегиде необходимо привлекать атомы второго слоя, так как в двух функциональных группах — альдегидной и первичноспиртовой — с центром хиральности связан атом углерода. Обозначение конфигурации глицеринового альдегида по R, S-системе показано на рис. 3.15.

Разработаны более удобные приемы использования не моделей, а проекционных формул Фишера. Для этого их преобразуют таким образом, чтобы младший заместитель (обычно атом водорода) оказался внизу, и также определяют последовательность старшинства заместителей.

Преобразование формул Фишера производят путем четного числа перестановок заместителей у хирального атома углерода. Например, в D-глицериновом альдегиде производят первую перестановку с таким условием, чтобы атом водорода оказался внизу. Для этого меняют его местами с первичноспиртовой группой. При второй перестановке меняют местами две любые группы (более привычным является обмен групп, расположенных по горизонтали). Затем определяют направление падения старшинства заместителей. В данном случае оно происходит по часовой стрелке.



3.2.5. Диастереомерия

● Стереоизомеры, не являющиеся энантиомерами, называют диастереомерами.

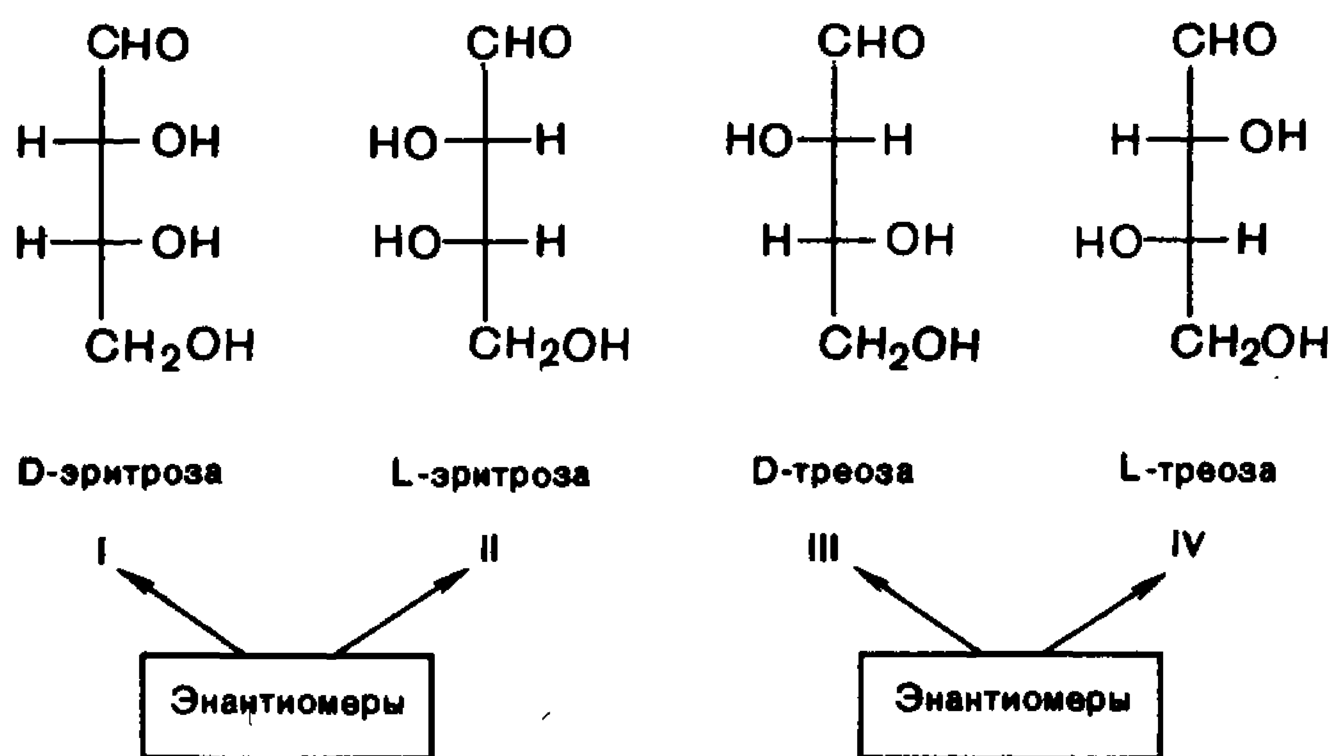
Понятия энантиомерии и диастереомерии — взаимоисключающие. В отличие от энантиомеров диастереомеры обладают заметным различием в физических и химических свойствах. Поэтому их можно отделить друг от друга с помощью обычных методов разделения органических веществ.

Понятие диастереомерии охватывает широкий круг стереоизомеров. Среди них следует выделить две важнейшие группы: σ-диастереомеры и π-диастереомеры.

σ-Диастереомеры. Многие биологически важные вещества содержат в молекуле более одного центра хиральности. Подсчет числа стереоизомеров для них производится по формуле 2^n, где n — число центров хиральности, в частности асимметрических атомов углерода (при этом число пар энантиомеров в 2 раза меньше). Например, при наличии двух асимметрических атомов соединение может существовать в виде четырех стереоизомеров (2_2), составляющих две пары энантиомеров. Каждая пара энан-

тиомеров образует рацемат. Это соотношение стереоизомерных форм представлено ниже на примере представителей моносахаридов (см. 12.1.1).

Одним из простых моносахаридов является 2, 3, 4-тригидроксибутаналь $HOCH_2{*}CHOH{*}CHOH—CH{=}O$— альдегид, содержащий несколько гидроксильных групп и два асимметрических атома углерода С-2 и С-3. При наличии двух центров хиральности этот альдегид должен существовать в виде четырех стереоизомеров, представляющих собой две пары энантиомеров.



Энантиомеры I и II имеют одинаковые физические и химические свойства, но противоположные знаки вращения плоскости поляризации света. Аналогично энантиомеры III и IV, имея одинаковые свойства, различаются только знаком угла вращения. D-эритроза (в виде фосфата) является важным промежуточным продуктом в обмене углеводов.

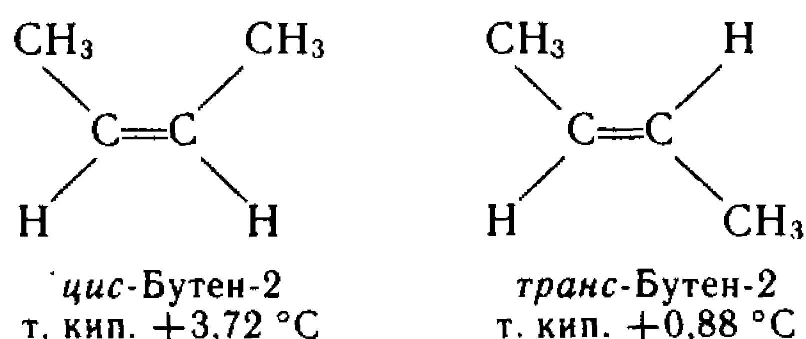
D-эритроза (I) не является зеркальным изображением стереоизомеров III или IV. Поэтому D-эритроза (I) и D-треоза (III), а также (I) и L-треоза (IV) представляют пары диастереомеров.

Такие диастереомеры называют σ-диастереомерами, так как в них заместители связаны с центром хиральности σ-связями. Пары стереоизомеров II и III или II и IV по тем же причинам служат примерами σ-диастереомеров. Можно заметить, что у σ-диастереомеров конфигурации одного центра хиральности одинаковы, другого — противоположны. С увеличением числа центров хиральности возрастает количество σ-диастереомеров.

От названий эритрозы и треозы произошли терминологические приставки *эритро*-и *трео*-, употребляющиеся для обозначения относительного расположения одинаковых (или родственных) заместителей у двух хиральных атомов углерода. Если в проекционной формуле Фишера эти заместители находятся по одну сторону углеродной цепи, то такой стереоизомер называют *эритро*-формой, если по разные — то *трео*-формой.

π-Диастереомеры. К ним относят конфигурационные изомеры, содержащие π-связь. Этот вид диастереомерии характерен, в частности, для алкенов. Относительно плоскости π-связи одинаковые заместители у двух атомов углерода могут располагаться по одну (*цис*) или по разные (*транс*) стороны. Это приводит к существованию стереоизомеров, известных также под названием *цис-* и *транс*-изомеров.

Основная причина существования *цис-* и *транс*-изомеров заключается в невозможности вращения вокруг π-связи без ее нарушения.

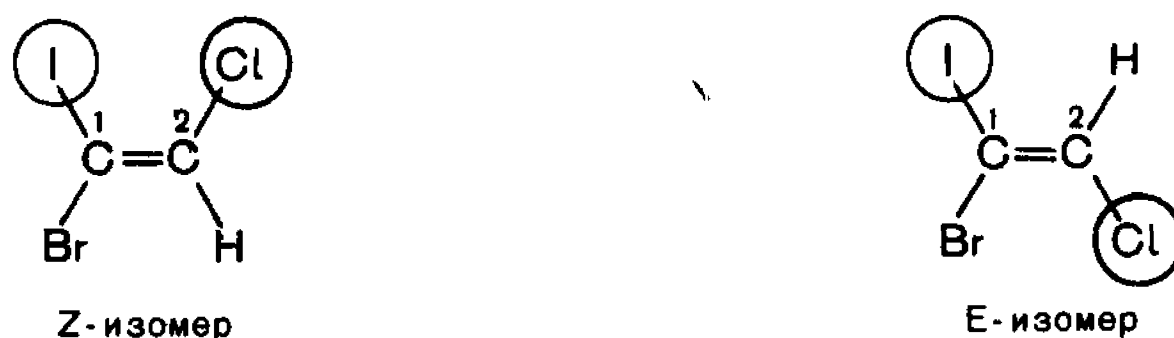


цис-Бутен-2
т. кип. +3,72 °С

транс-Бутен-2
т. кип. +0,88 °С

Цис- и *транс*-изомеры имеют одинаковую последовательность связывания атомов, но отличаются друг от друга пространственным расположением заместителей и потому являются стереоизомерами. С другой стороны, их молекулы ахиральны (в них нет хиральных центров). Таким образом, *цис-* и *транс*-изомеры алкенов относительно друг друга являются диастереомерами и обладают разными свойствами.

E, Z-номенклатура. В общем случае, когда у атомов углерода, связанных двойной связью, имеется любой набор заместителей, используется E, Z-система обозначений, основанная на старшинстве заместителей, определяемом по атомному номеру. π-Диастереомер, у которого старшие заместители находятся по одну сторону плоскости двойной связи, обозначается Z (от нем. zusammen — вместе), по разные стороны — E (от нем. entgegen — напротив). У С-1 старший заместитель — атом иода, у С-2 — хлора.



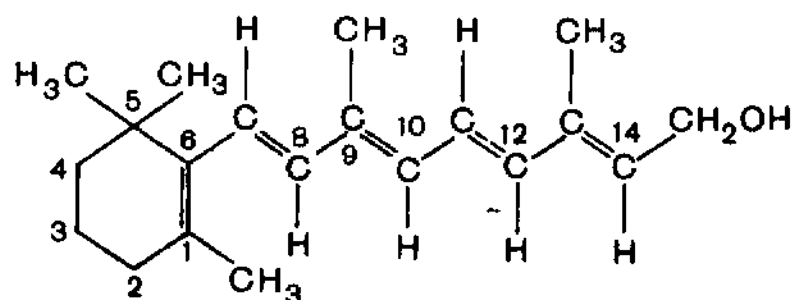
1-Бром-1-иод-2-хлорэтен



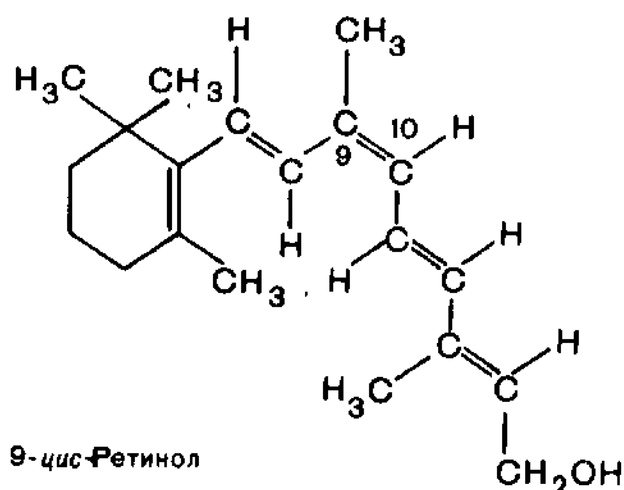


π-Диастереомерия ретинола. π-Диастереомеры часто встречаются среди природных соединений, в частности сопряженных полиенов. В молекуле ретинола (витамин А) содержатся несколько двойных связей и относительно каждой из них осуществляется *транс*-расположение углеводородных радикалов (*олл-транс*) (от англ. all—

все, полностью). Витамин А принимает участие в процессе зрительного восприятия и особенно важен для обеспечения остроты зрения при слабой освещенности (см. 14.2.2). Его π-диастереомер — 9-*цис*-ретинол — значительно менее эффективен.



ВИТАМИН А *олл-транс*-Ретинол (активность 100%)



9-*цис*-Ретинол (активность 22%)

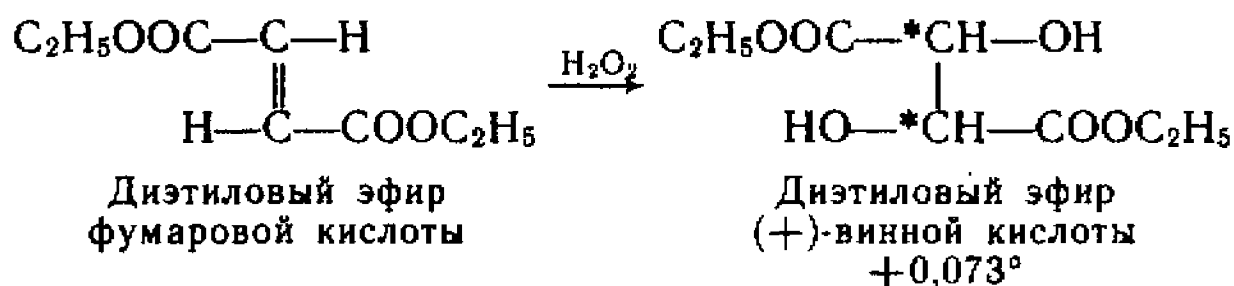
3.2.6. Рацематы

Полученные синтетическим путем органические соединения, содержащие центры хиральности, обычно не обладают оптической активностью. Это происходит потому, что в результате реакции образуется равное количество энантиомеров, т. е. получается рацемат. В обычных условиях химическим путем нельзя получить отдельный энантиомер в индивидуальном виде, так как обычные синтетические реакции не являются стереоселективными.

К стереоселективным относятся реакции, в результате которых образуется исключительно (или с наибольшим преобладанием) один из возможных стереоизомеров. Реакции, протекающие в организме и катализируемые ферментами, как правило, стереоселективны. Поэтому в результате таких реакций получаются, например α-аминокислоты, принадлежащие только к L-ряду.

Проблема осуществления стереоселективной реакции in vitro, т. е. осуществление асимметрического синтеза, направленного на получение только одного энантиомера, издавна занимает внимание ученых. С помощью асимметрических синтезов можно моделировать биохимические процессы. В настоящее время разработано много путей о т н о с и т е л ь н о г о (частичного) асимметрического синтеза, идущего при участии природных оптически активных веществ, используемых, например, в качестве катализаторов, растворителей. Но наибольший интерес представляет а б с о л ю т н ы й асимметрический синтез, происходящий без участия органического оптически активного вещества, т. е. без факторов, зависящих от живой природы. Предпринято много попыток осуществить такие синтезы с использованием хиральных систем, например циркулярно поляризованного света, поверхностей кристаллов кварца (правой или левой модификаций) с нанесенными на них катализаторами. Пока такие синтезы приводят к очень небольшому выходу оптически активного продукта и не имеют еще практического значения. Но они важны принципиально, так как в конечном итоге направлены на выяснение вопроса возникновения жизни на Земле.

Примером может служить гидроксилирование диэтилового эфира фумаровой кислоты пероксидом водорода при освещении циркулярно поляризованным светом, в результате чего был получен эфир винной кислоты с преобладанием правовращающей формы.



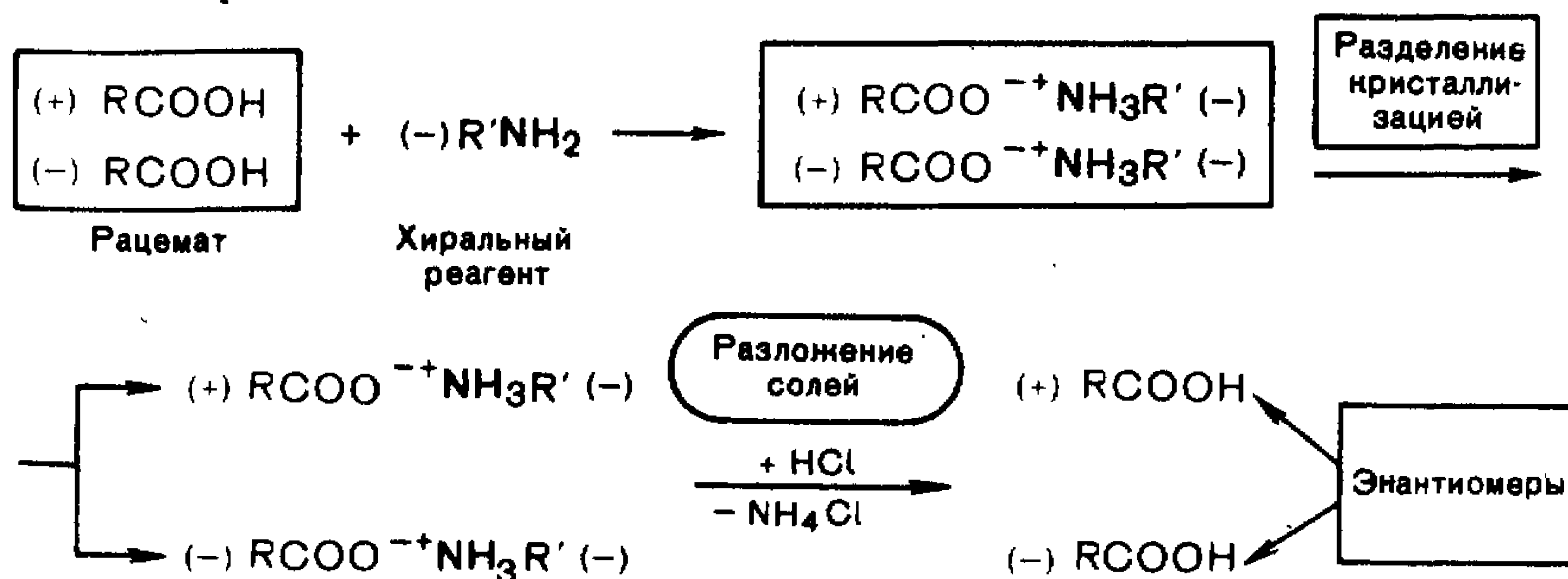
Поскольку природные источники не могут удовлетворить потребность в оптически активных соединениях, то для получения энантиомеров используется метод расщепления рацематов, т. е. разделения энантиомеров, входящих в рацемическую смесь.

Расщепление рацематов. Существует несколько способов расщепления рацематов. В тех редких случаях, когда при кристаллизации рацемата из раствора каждый энантиомер кристаллизуется самостоятельно, возможно их разделение путем механического отбора кристаллов по их форме. Этот почти не использующийся на практике способ всегда упоминается как исторически первый метод разделения виноградной кислоты (см. 9.3.6) на энантиомеры по форме кристаллов ее двойной натрий-аммониевой соли [Пастер Л., 1848].

Биохимический метод основан на использовании микроорганизмов, способных потреблять одну из энантиомерных форм. Л. Пастер таким образом расщепил рацемическую виноградную кислоту с помощью плесневого грибка Penicillium glaucum, который использует для своей жизнедеятельности лишь (+)-винную кислоту, оставляя нетронутым другой энантиомер.

В настоящее время основным способом является химический, сущность которого состоит в переводе обоих энантиомеров в диастереомеры с последующим их разделением. Таким образом, задача разделения энантиомеров превращается в задачу разделения диастереомеров, которая решается значительно легче, так как диастереомеры различаются по физическим свойствам. Чаще всего их разделяют путем кристаллизации, поскольку они имеют различную растворимость. Кроме этого возможно разделение хроматографическими методами.

Диастереомеры образуются в результате взаимодействия рацемата с хиральным реагентом (природным оптически активным веществом). Наиболее часто при этом используется реакция солеобразования. Ниже в виде общей схемы представлено разделение рацемических кислот.



Рацемические кислоты разделяют с помощью оптически активных оснований, а рацемические основания — с помощью оптически активных кислот. В качестве оснований обычно используют растительные алкалоиды — хинин и др. (см. 10.6), а оптически активных кислот — винную или яблочную (см. 9.3.6).

Использование химического метода ограничивается малой доступностью и высокой ценой оптически активных веществ. Большое значение приобретают методы расщепления рацематов на оптически активных сорбентах (аффинная хроматография, см. 15.1).



3.3. Энантиотопия, диастереотопия

Энантиотопия. Хиральная молекула, центром хиральности которой является атом углерода, может быть записана в общем виде Cabde, отражающем ее основную особенность: наличие у этого атома углерода четырех различных заместителей. Ближайшими предшественниками хиральных молекул являются так называемые прохиральные молекулы, которые содержат атом углерода с тремя различными заместителями и имеют общую формулу Caabd. Два одинаковых заместителя «а» могут быть атомами (например атомы водорода в CH_2-группе молекулы этанола) или группами атомов (например группы CH_2OH в молекуле глицерина).





Этанол — Глицерин





При замене одного из двух одинаковых заместителей «а» на новый «е», отличающийся от имевшихся ранее, прохиральная молекула Caabd превращается в хиральную Cabde. Примером служит превращение прохиральной молекулы *н*-бутана C(H)(H)(CH_3)(C_2H_5) (в скобках записаны заместители у С-2) путем его бромирования в хиральную молекулу 2-бромбутана *C(H)(Br)(CH_3)(C_2H_5).



н-Бутан — 2-Бромбутан

В обычных условиях атомы водорода H_a и $H_б$ равноценны и замещение каждого из них на атом брома протекает с равной вероятностью (рис. 3.16), поэтому в результате реакции образуется рацемический 2-бромбутан.

Исходя из пространственной структуры молекулы *н*-бутана, можно сделать вывод о неэквивалентности атомов H_a и $H_б$ в связи с их различным расположением относительно плоскости, проходящей через атомы С-1, С-2 и С-3.

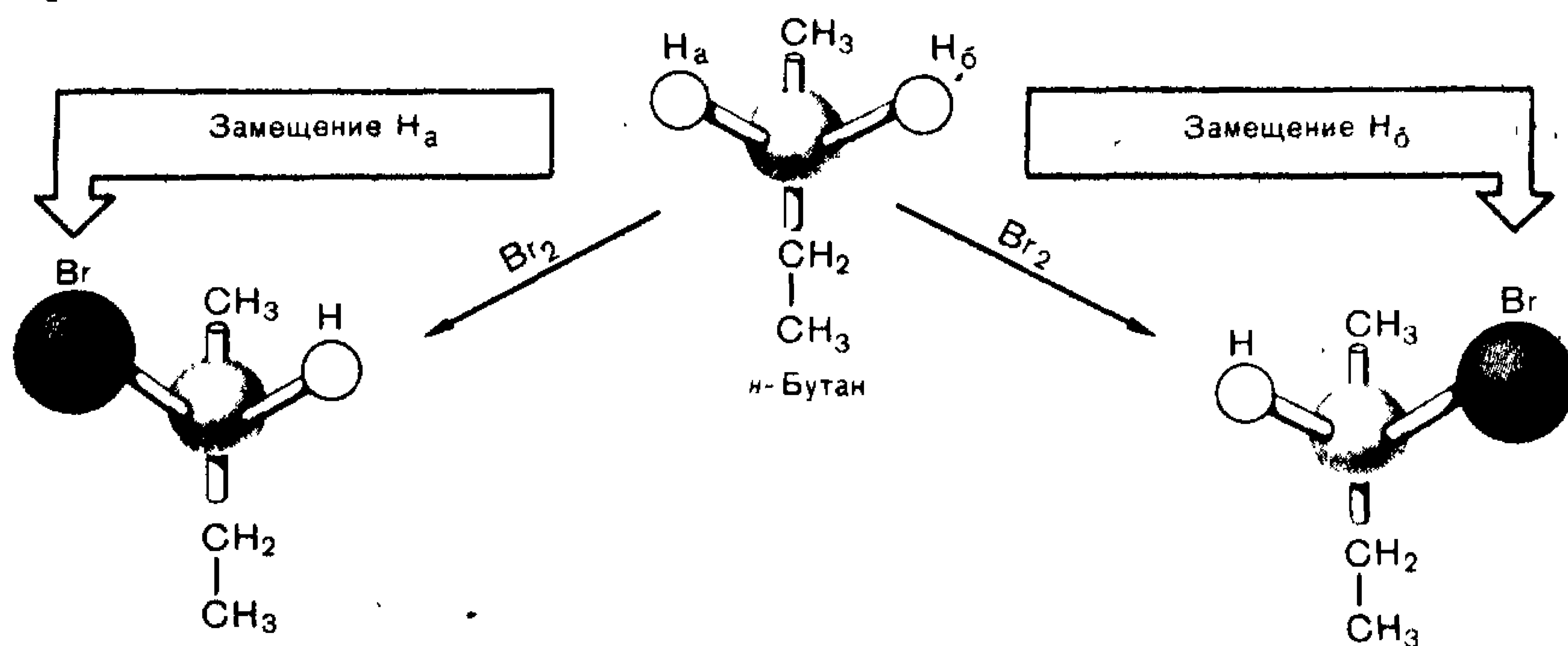
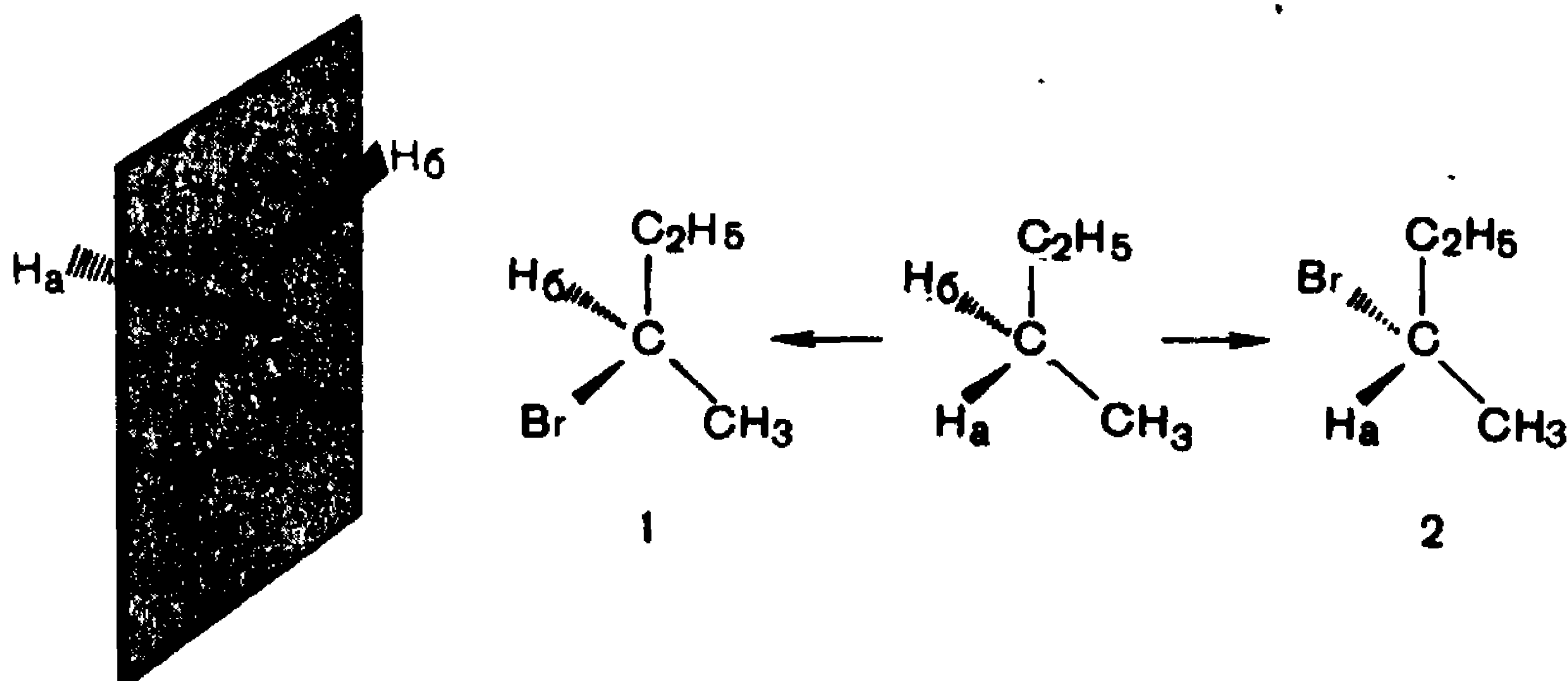


Рис. 3.16. Образование рацемата при бромировании *н*-бутана.

Если представить, что замещению подвергается расположенный слева от плоскости атом водорода $H_а$, то получится энантиомер (1); если замещаться будет расположенный справа $H_б$, то получится другой энантиомер (2).

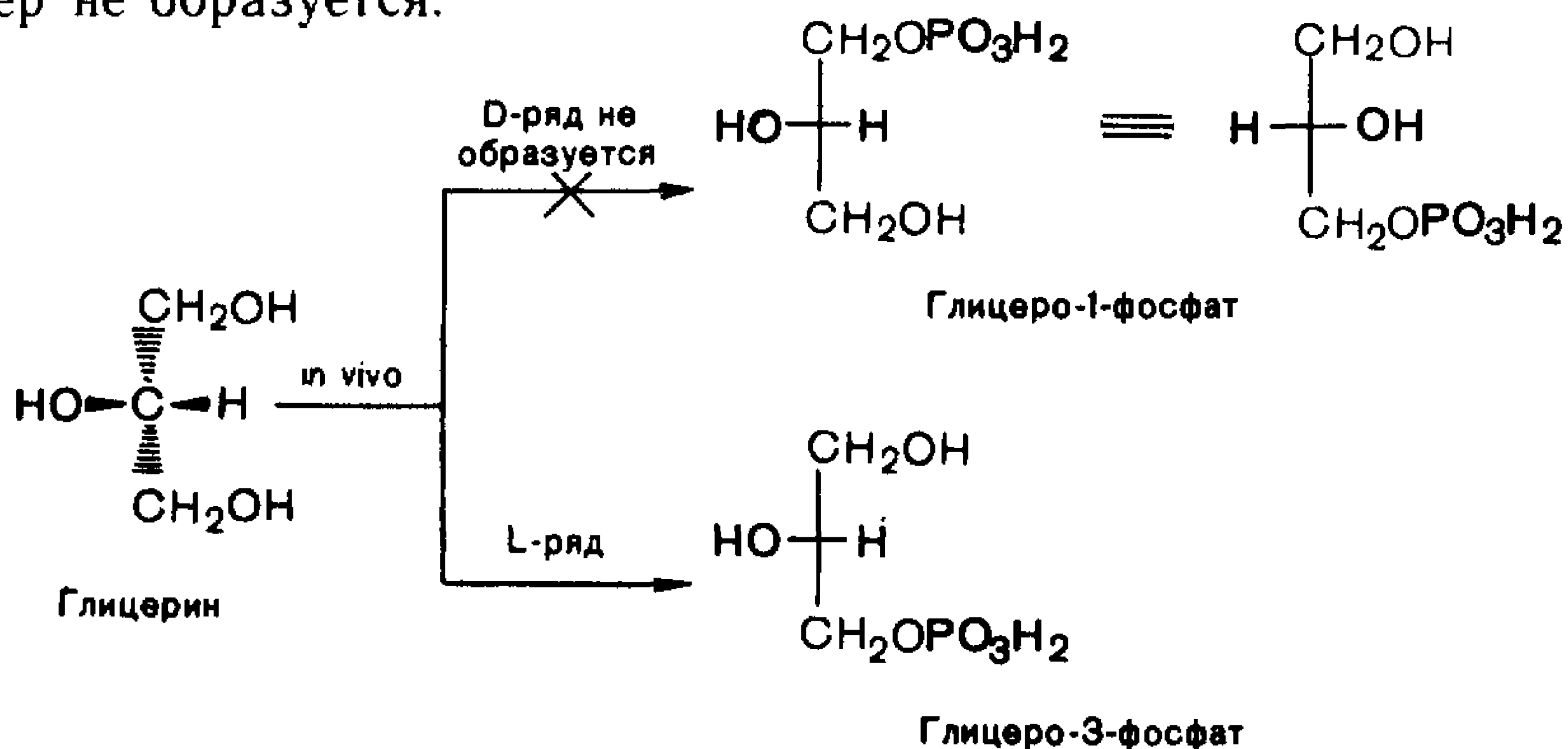


Одинаковые атомы или группы в молекулах типа Caabd, замещение которых на новый заместитель приводит к получению энантиомеров, называются *энантиотопными.*

Энантиотопный атом (или группа), в результате замещения которого получается энантиомер R-конфигурации, обозначают *про*-R; при получении энантиомера S-конфигурации — *про*-S. В рассмотренном выше примере энантиомер 2-бромбутана (1) имеет R-конфигурацию и соответственно атом $H_а$ в бутане обозначается *про*-R. Атом $H_б$ обозначают *про*-S, так как при его замещении на бром получается S-2-бромбутан (2).

В обычных, ахиральных условиях энантиотопные атомы или группы атомов ведут себя как равноценные (эквивалентные). Но в реакциях с хиральными реагентами они различимы. Особенно это проявляется в ферментативных реакциях, так как ферменты по сравнению с другими хиральными реагентами обладают чрезвычайно высокой избирательностью к энантиотопным атомам или группам. Например, фермент *глицерокиназа* способен

превращать глицерин в монофосфат, используя АТФ (см. 13.3) в качестве источника фосфатной группы. При этом объектом для переноса фосфатной группы служит одна из двух химически идентичных первичноспиртовых групп. В результате реакции образуется только энантиомер, относящийся к L-ряду; D-энантиомер не образуется.

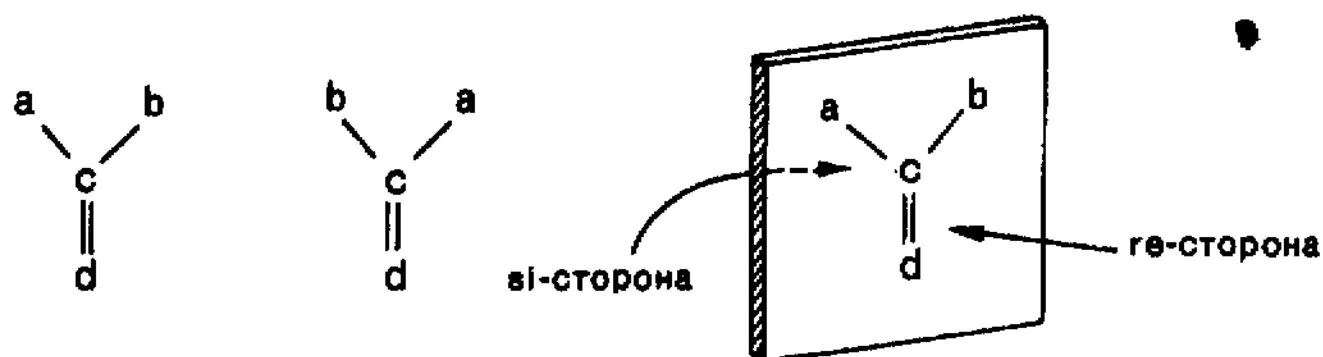


Глицерин изображают в проекции Фишера так, что OH-группа при атоме C-2 находится слева, в том числе и у всех его производных.

Кроме прохиральных молекул с энантиотопными атомами или группами атомов существуют прохиральные молекулы с *энантиотопными поверхностями*, или *сторонами*. К ним относятся прохиральные молекулы общего вида abC=d с sp^2-гибридизованным атомом углерода, соединенным с тремя различными заместителями. При присоединении по двойной связи новой группы, отличающейся от уже имеющихся, образуется хиральная молекула abCde. Например, прохиральная молекула пировиноградной кислоты $CH_3C(O)COOH$, которую можно записать как $(CH_3)(COOH)C{=}O$, при восстановлении превращается в хиральную молекулу молочной кислоты $CH_3{}^*CH(OH)COOH$. При восстановлении in vitro с использованием ахиральных реагентов реакция протекает нестереоселективно: образуется равная смесь энантиомеров, т. е. рацемическая молочная кислота. Это означает, что ахиральный реагент воспринимает стороны двойной связи как эквивалентные и атакует двойную связь с равной вероятностью с двух сторон плоскости (см. 7.2).

При осуществлении этой реакции в организме фермент как хиральный реагент различает энантиотопные стороны двойной связи. Так, пировиноградная кислота in vivo восстанавливается только в L-(+)-молочную кислоту (см. 13.3).

Энантиотопные стороны двойной связи обозначают с учетом старшинства заместителей. Если заместители имеют последовательность убывания старшинства a > b > d, то сторона поверхности, на которой эти группы расположены по часовой стрелке, обозначается re-сторона, против часовой стрелки — si-сторона.



Фермент различает неэквивалентность энантиотопных сторон двойной связи и вовлекает во взаимодействие определенным образом ориентированную молекулу (рис. 3.17). Поворот молекулы на 180°, т. е. поворот ее другой стороной двойной связи к поверхности фермента, нарушает субстрат-ферментное взаимодействие.

Диастереотопия. К понятию энантиотопии близко примыкает понятие диастереотопии, которая проявляется в тех случаях, когда прохиральный центр содержится в молекуле, уже имеющей центр хиральности.

Одинаковые атомы или группы в хиральных молекулах, замещение которых приводит к получению диастереомеров, называются *диастереотопными*. Например, замена на гидроксильную группу одного из пространственно неэквивалентных атомов водорода при С-3, т. е. $H_а$ или $H_б$, в любом из энантиомеров яблочной кислоты (атом С-2 которой является асимметрическим) ведет к одному из диастереомеров винной кислоты. Замещение другого атома водорода приводит к получению другого диастереомера. Таким образом, в молекуле яблочной кислоты атомы водорода $H_а$ и $H_б$ при С-3 диастереотопны.

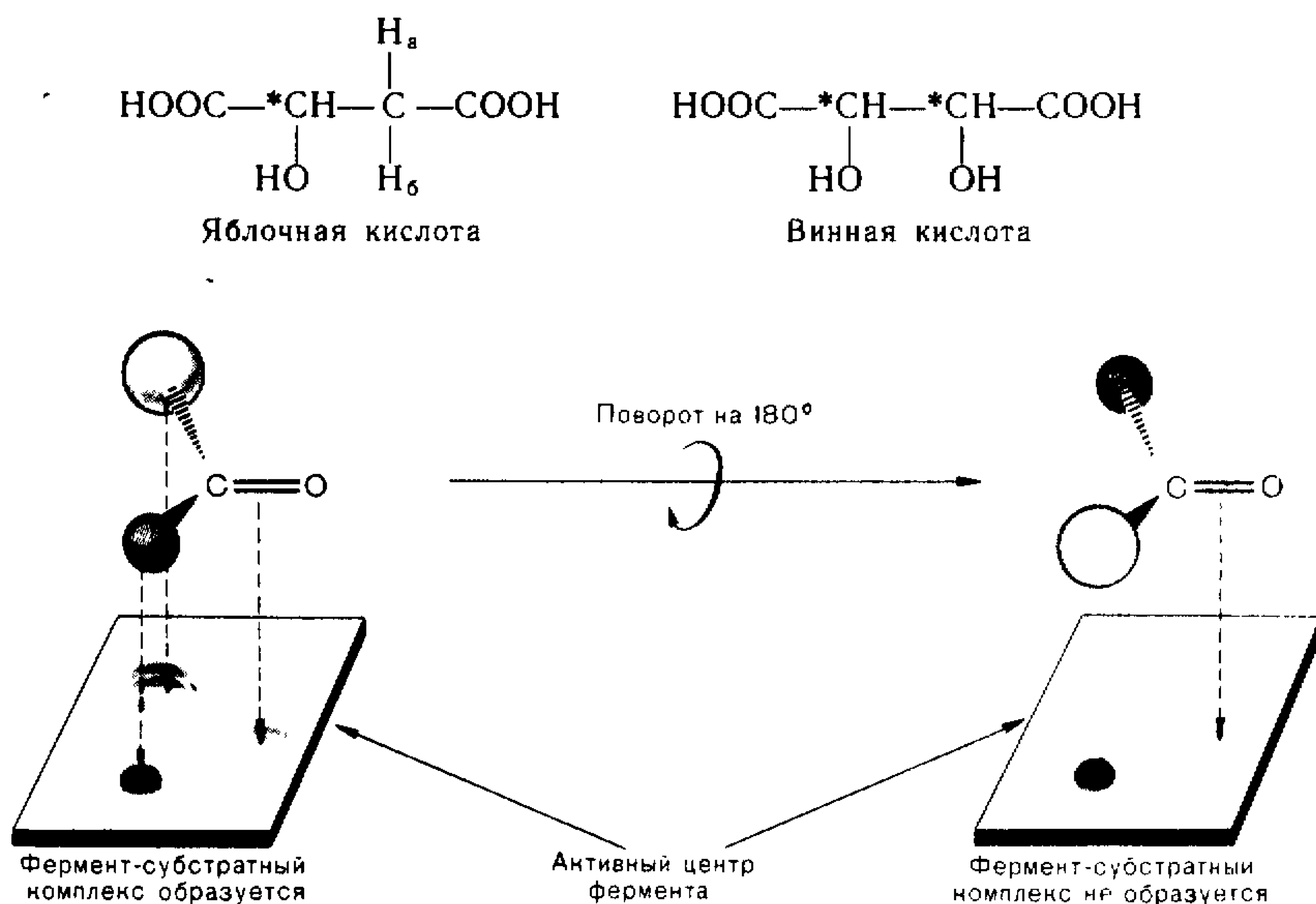


Рис. 3.17. Взаимодействие прохиральной молекулы с ферментом (схема).

Явления энантиотопии и диастереотопии играют важную роль в понимании стереохимического результата биохимических реакций.

Связь пространственного строения соединений с их биологической активностью. В организме реакции протекают с участием биокатализаторов — ферментов. Ферменты построены из хиральных молекул α-аминокислот. Поэтому они могут играть роль хиральных реагентов, чувствительных к хиральности взаимодействующих с ними субстратов. Таким образом, пространственное строение молекул связано со стереоспецифичностью биохимических процессов. Стереоспецифичность процессов, протекающих в организме, состоит в том, что в реакцию вовлекаются определенные стереоизомеры и результатом реакции являются также стереохимически определенные продукты.

Стереоспецифичность лежит в основе проявления биологического действия одним из энантиомеров, в то время как другой энантиомер может быть неактивным, а иногда оказывать иное или даже противоположное действие.

Многие лекарственные вещества проявляют фармакологический эффект при взаимодействии с рецепторами клетки. Для этого необходимо, чтобы молекула лекарственного вещества имела такую конфигурацию, которая позволяла бы наиболее полно связываться с рецептором. Изменение конфигурации на противоположную, как правило, снижает степень связывания и ослабля-

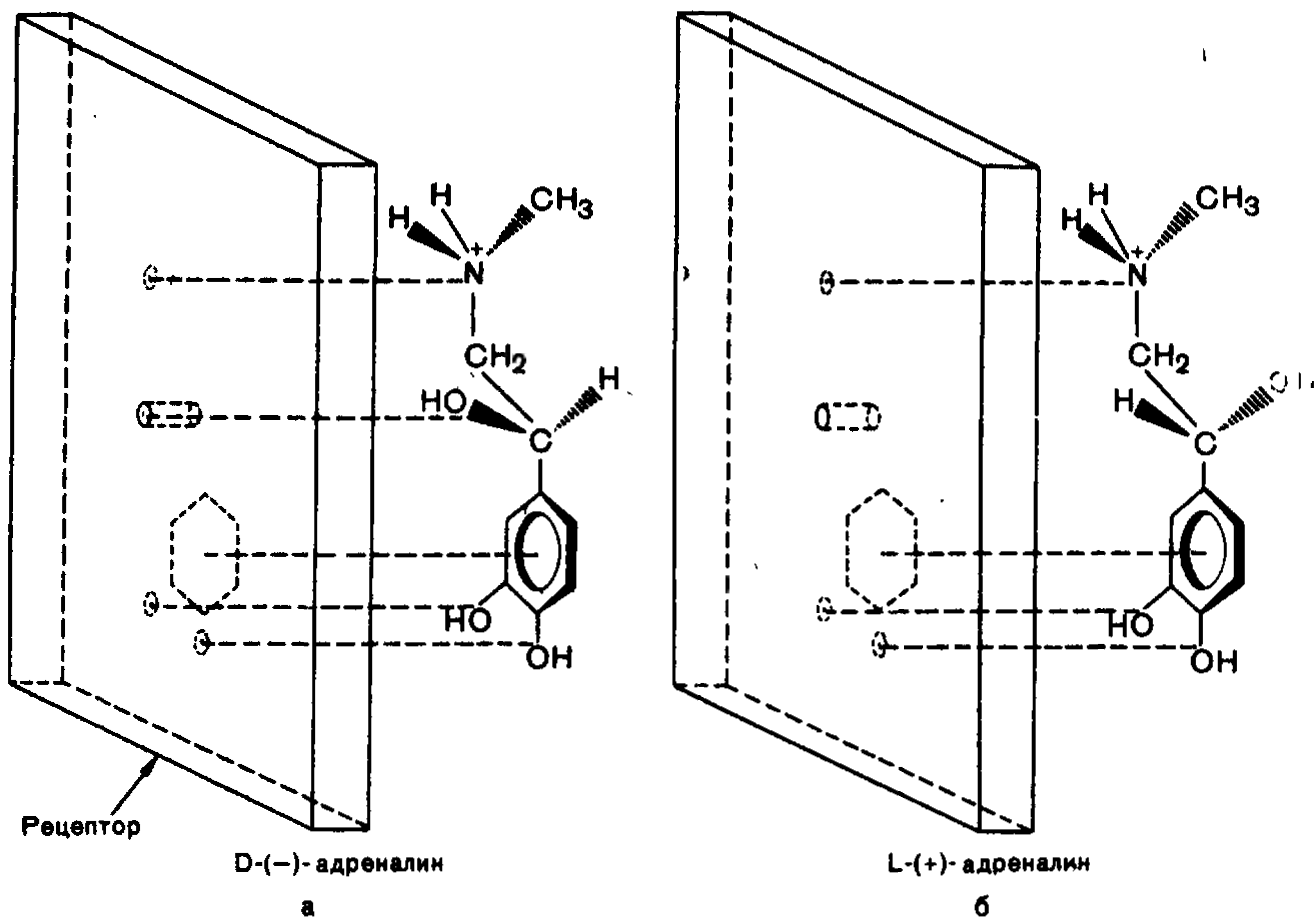
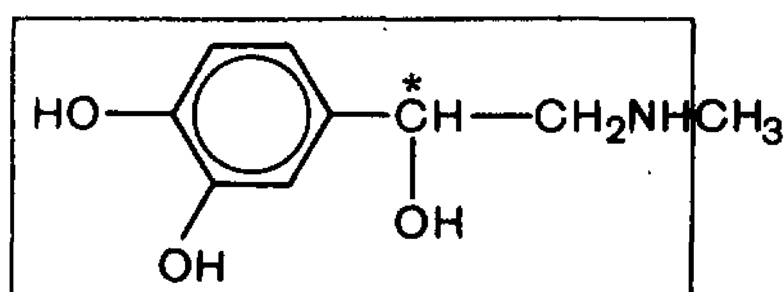


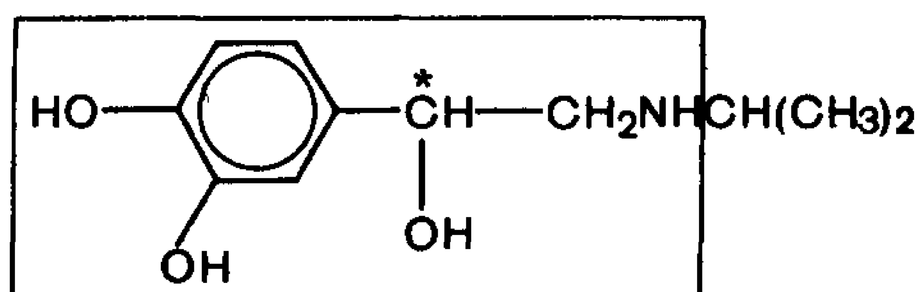
Рис. 3.18. Взаимодействие энантиомеров адреналина с рецептором (схема). Объяснение в тексте.

ет биологическое действие. Например, из двух энантиомеров адреналина наибольшую фармакологическую активность проявляет D-(—)-адреналин (рис. 3.18, а). У L-(+)-адреналина OH-группа ориентирована в пространстве иначе и не взаимодействует с рецептором (рис. 3.18, б). Этот энантиомер адреналина может связываться не с тремя, а только с двумя точками рецептора, что приводит к ослаблению фармакологического действия. Пониженная активность L-(+)-адреналина сравнима с активностью, проявляемой дезоксиадреналином, не содержащим OH-группы.

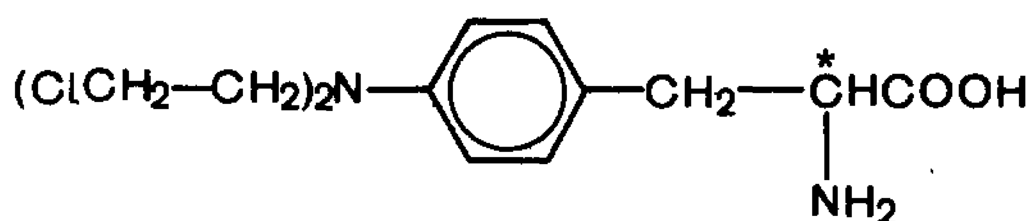
Аналогичная картина характерна для ряда лекарственных веществ, родственных по строению адреналину. (+)-Изопропиладреналин (изадрин) проявляет в 800 раз более сильное бронхорасширяющее действие, чем его левовращающий энантиомер. Лекарственное средство противоопухолевого действия — сарколизин — является левовращающим энантиомером; (+)-сарколизин не активен.



Адреналин



Изадрин



Сарколизин

Таким образом, биологическое действие биорегуляторов (гормоны, витамины, антибиотики и др.) и лекарственных веществ принципиально связано с пространственным строением их молекул.

▲ Основные понятия и термины

Химическое строение органических соединений
Изомерия
Структурные изомеры
Стереоизомеры
Конфигурация
Стереохимические формулы
Конформация
Конформация алифатических соединений
Проекционные формулы Ньюмена
Конформации циклических соединений
Хиральность
Центр хиральности (асимметрический атом)
Энантиомеры
Конфигурационный стандарт

Проекционные формулы Фишера
Относительная конфигурация
D, L-стереохимические ряды
R, S-номенклатура
σ- и π-Диастереомеры
Рацематы
Расщепление рацематов
Энантиотопные атомы, группы и стороны двойной связи
Диастереотопные атомы и группы

Глава 4

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИЙ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

4.1. ПОНЯТИЕ О МЕХАНИЗМЕ РЕАКЦИИ

Химические реакции представляют собой процессы, сопровождающиеся изменением распределения электронов внешних оболочек атомов реагирующих веществ. Движущей силой химических реакций является стремление к образованию новых, обладающих меньшей свободной энергией, и, следовательно, более стабильных систем.

Большинство органических реакций включает несколько последовательных (элементарных) стадий. Детальное описание совокупности этих стадий называется механизмом. Механизм реакции — гипотеза, предлагаемая для объяснения экспериментальных данных. Он может уточняться и даже меняться с появлением новых фактов и углублением знаний.

Установление механизма органических реакций — задача физической органической химии. Она очень сложна даже для описания сравнительно простых реакций. Для ее решения необходимо на современном уровне знаний иметь полное представление о промежуточных стадиях и промежуточных веществах (интермедиатах), природе взаимодействия реагирующих частиц, характере разрыва и образования связей, изменении энергии химической системы на всем пути ее перехода из исходного в конечное состояние. Механизм должен согласовываться со стереохимией и кинетикой процесса.

Общая скорость сложной химической реакции определяется (лимитируется) скоростью ее наиболее медленной стадии, а скорость составляющих элементарных реакций — их **энергией активации** E_a. Последняя необходима для осуществления эффективного столкновения молекул, приводящего к взаимодействию. Ее можно определить также как энергию, необходимую для достижения системой **переходного состояния**, иначе называемого активированным комплексом, превращение которого в продукты реакции происходит уже самопроизвольно. Чем меньше величина энергии активации реакции, тем выше ее скорость.

В случае многоступенчатых процессов некоторые стадии

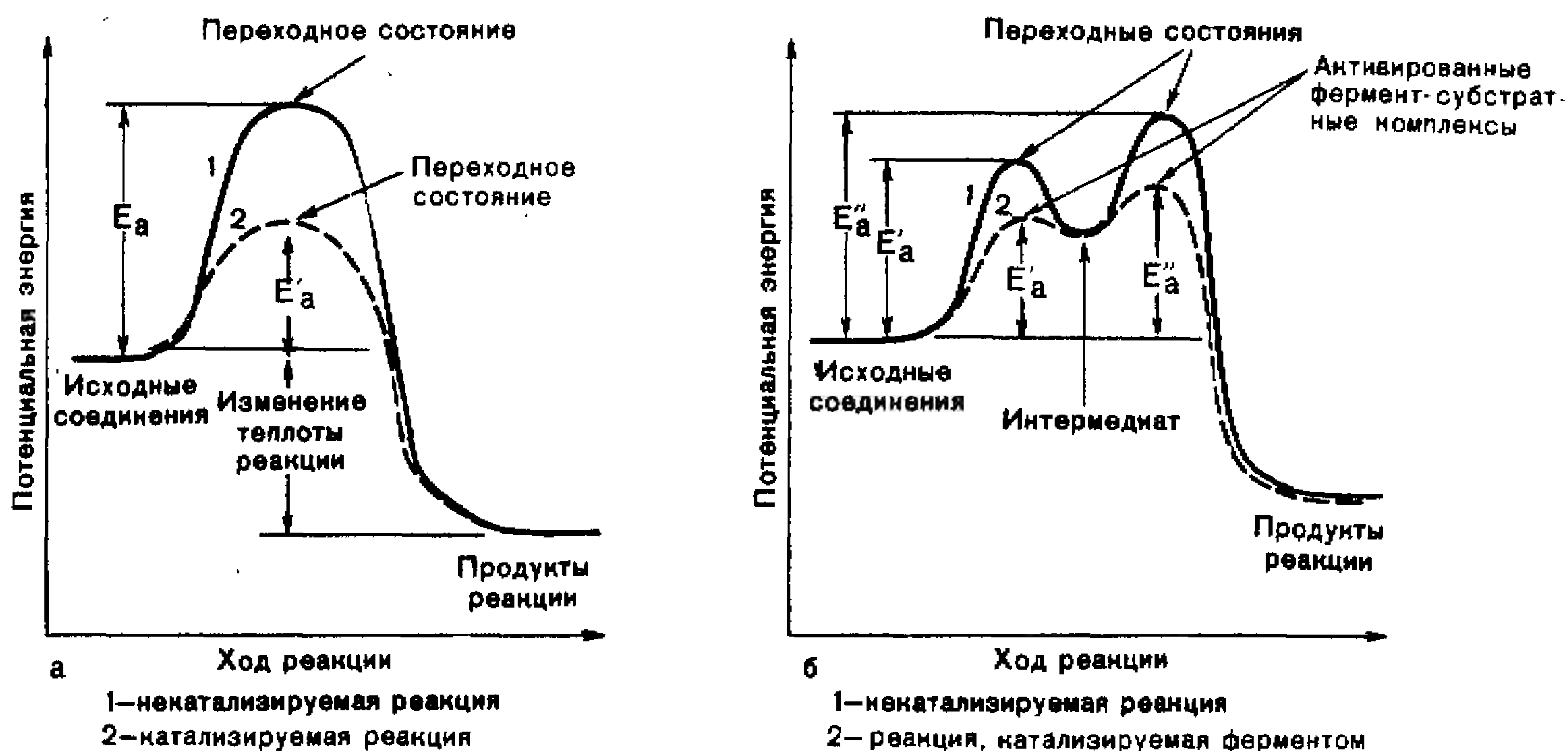


Рис. 4.1. Энергетические диаграммы для некатализируемых и катализируемых процессов.

включают образование и н т е р м е д и а т о в — нестабильных промежуточных частиц. В качестве интермедиатов часто выступают органические ионы или радикалы. Их относительная устойчивость и, следовательно, вероятность образования растут с увеличением возможности рассредоточения, т. е. делокализации заряда или неспаренного электрона в данной частице.

Использование **катализатора** приводит к существенному понижению величины энергии активации и соответственно увеличению скорости химической реакции. Катализатор не влияет на положение равновесия между исходными и конечными продуктами, т. е. на изменение свободной энергии процесса. Для реакций in vivo особенно важен ферментативный катализ, который осуществляется при помощи ферментов (энзимов) — высокоспецифичных биокатализаторов белковой природы. На рис. 4.1 приведены примеры энергетических диаграмм для каталитических и некаталитических процессов.

В принципе все реакции обратимы, однако на практике многие из них рассматриваются как практически необратимые. Некоторые органические реакции могут приводить к образованию не одного, а нескольких изомерных соединений, скорость образования которых обычно бывает неодинаковой.

При проведении реакции в сравнительно м я г к и х у с л о в и я х в таких случаях практически полностью получается изомер, скорость образования которого наибольшая, т. е. имеет место *кинетически контролируемая реакция*.

В более ж е с т к и х у с л о в и я х (повышенная температура, достаточная длительность процесса) в качестве конечного продукта образуется изомер, отличающийся (по сравнению с остальными) большей термодинамической устойчивостью, т. е. осу-

ществляется *термодинамически контролируемая реакция* (см. 5.3.2).

Знание теоретических закономерностей протекания реакций закладывает фундамент для обобщения разрозненных опытных данных, помогает увидеть сходство и отличие между разнообразными химическими, а также биохимическими реакциями, наконец, помогает управлять ходом того или иного процесса.

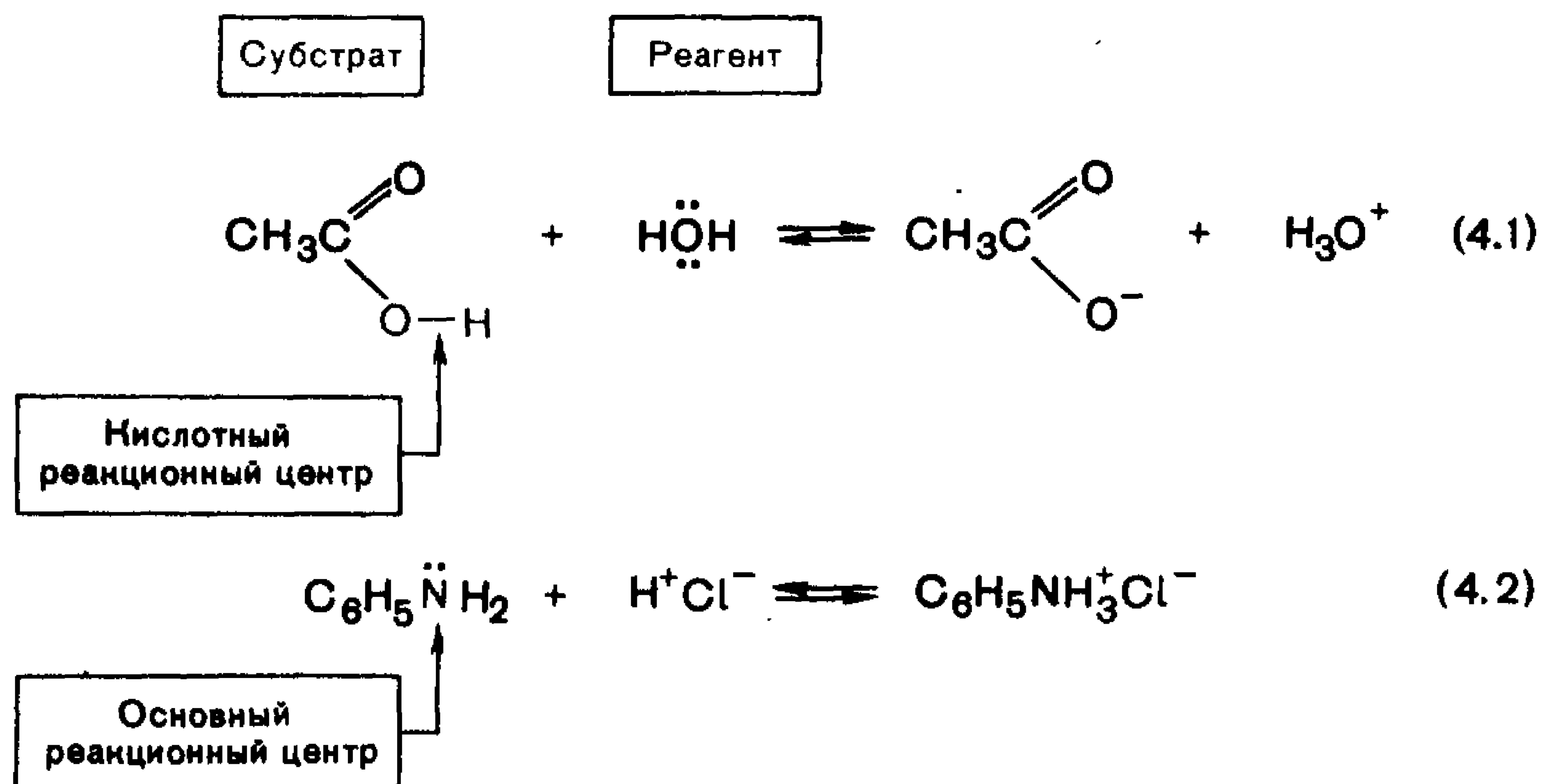
4.2. ТИПЫ РЕАКЦИЙ И РЕАГЕНТОВ

● Способность вещества вступать в ту или иную химическую реакцию и реагировать с меньшей или большей скоростью называют его реакционной способностью.

Реакционная способность всегда должна рассматриваться только по отношению к реакционному партнеру. Само вещество при этом называют субстратом, а действующее на него соединение (реакционную частицу) — реагентом. Субстратом, как правило, называют то вещество, в котором у атома углерода происходит разрыв старой и образование новой связи. В биохимических процессах реагентами считают ферменты, а вещества, подвергающиеся их действию, — субстратами.

В ходе химического превращения обычно затрагивается не вся молекула, а только ее часть — реакционный центр.

● Реакционный центр — это атом или группа атомов, непосредственно участвующая в данной химической реакции.



Органические реакции классифицируют несколькими способами.

1. **По характеру изменений связей в субстрате и реагенте.** Характер разрыва связей в субстрате рассматривают по отношению к реакционному центру молекулы, т. е. атому углерода, у которого происходит то или иное изменение.

Реагенты, атакующие реакционный центр, могут быть трех основных типов — радикальные, электрофильные, нуклеофильные.

Радикальные реагенты (радикалы) — свободные атомы или частицы с неспаренным электроном (парамагнитные частицы).

Радикальные реагенты образуются в результате *гомолитического разрыва* ковалентной связи (гомолиз), при котором каждый из обоих ранее связанных атомов оставляет у себя по одному электрону.

В общем виде ниже показан такой разрыв связи для молекулы E—Y (где E и Y обозначают атомы или группы атомов, связанные обычной ковалентной связью).



Гомолиз обычно протекает при облучении или высокой температуре, а также проведении реакции в газовой фазе. Примеры радикальных реагентов — $Cl^{\bullet}$, $HO^{\bullet}$, $CH_3^{\bullet}$.

Электрофильные реагенты (электрофилы) частицы с не полностью заполненным валентным электронным уровнем.

Эти частицы, имея недостаток электронной плотности, образуют новую ковалентную связь за счет пары электронов субстрата. В предельном случае такие частицы могут нести полный положительный заряд — протон H^+, катион брома Br^+, катион нитроила NO_2^+, карбокатионы R_3C^+ или быть электронейтральными, как например триоксид серы SO_3.

Нуклеофильные реагенты (нуклеофилы) — частицы, имеющие пару электронов на внешнем электронном уровне.

За счет этой пары такие реагенты могут образовывать новую ковалентную связь с атомом углерода субстрата. Они могут быть отрицательно заряженными — гидрид-ион H^-, хлорид-ион Cl^-, гидропероксид-ион HOO^-, алкоксид-ион RO^- или быть электронейтральными. В таком случае их нуклеофильность обусловлена наличием *n*- или π-электронов — H_2O, NH_3, $CH_2{=}CH_2$, C_6H_6.

Электрофильные и нуклеофильные частицы могут образоваться при *гетеролитическом разрыве* (гетеролиз) ковалентной связи. В ходе гетеролиза, которому благоприятствует полярный, сольватирующий растворитель, пару электронов забирает один из партнеров по связи.



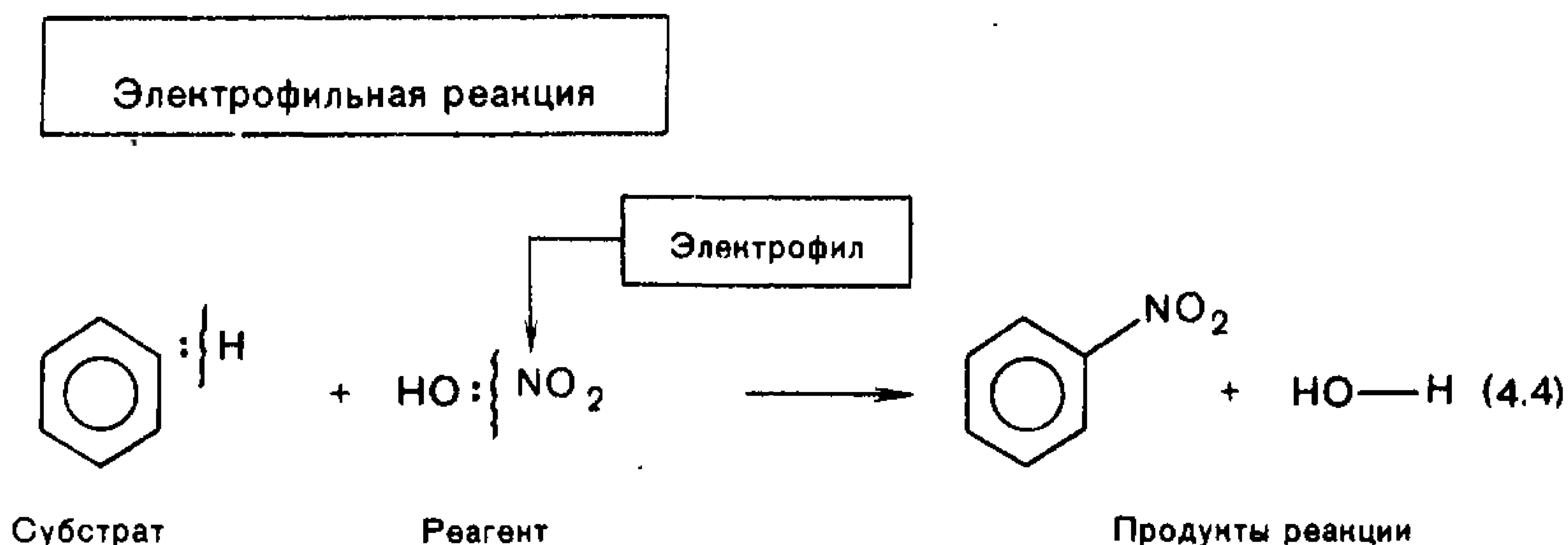
В соответствии с характером разрыва связи в субстрате и природой реагента различают три типа реакций — радикальные, ионные и согласованные.

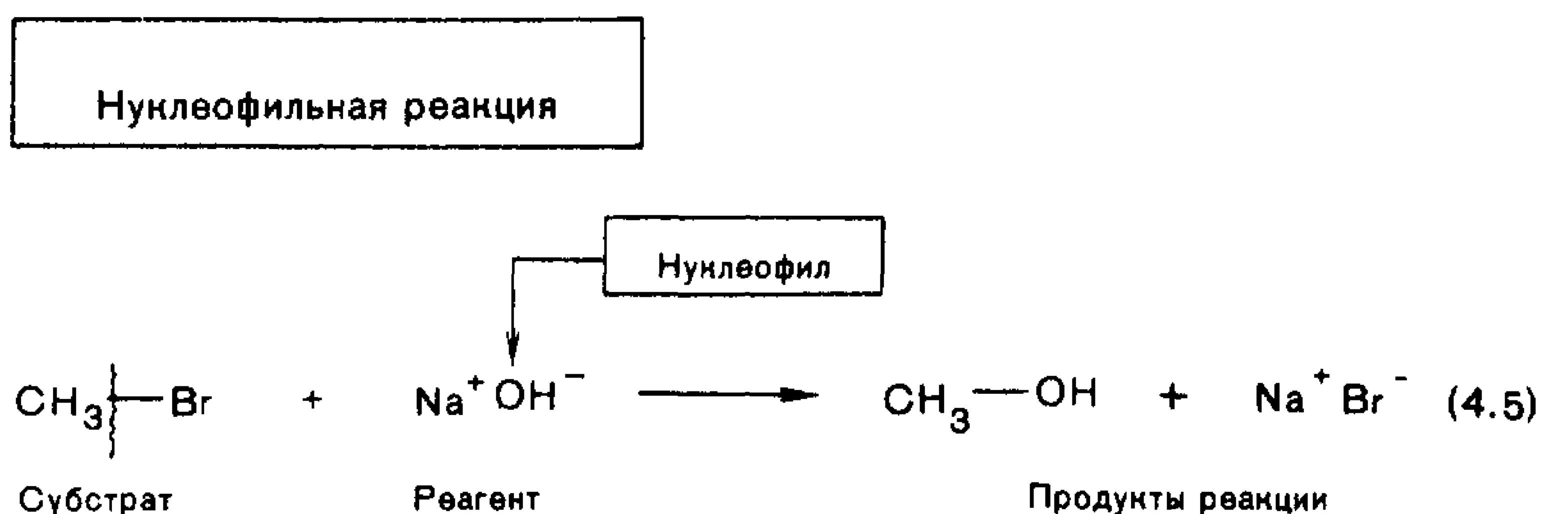
Радикальные, или гомолитические реакции (символ *R*). В них действуют радикальные реагенты и происходит гомолитический разрыв связи в субстрате.



(одна из стадий цепного свободнорадикального хлорирования метана).

Ионные, или гетеролитические реакции. Эти реакции сопровождаются гетеролизом связи в субстрате. В зависимости от природы атакующего реагента могут быть электрофильными (символ *E*) и нуклеофильными (символ *N*).



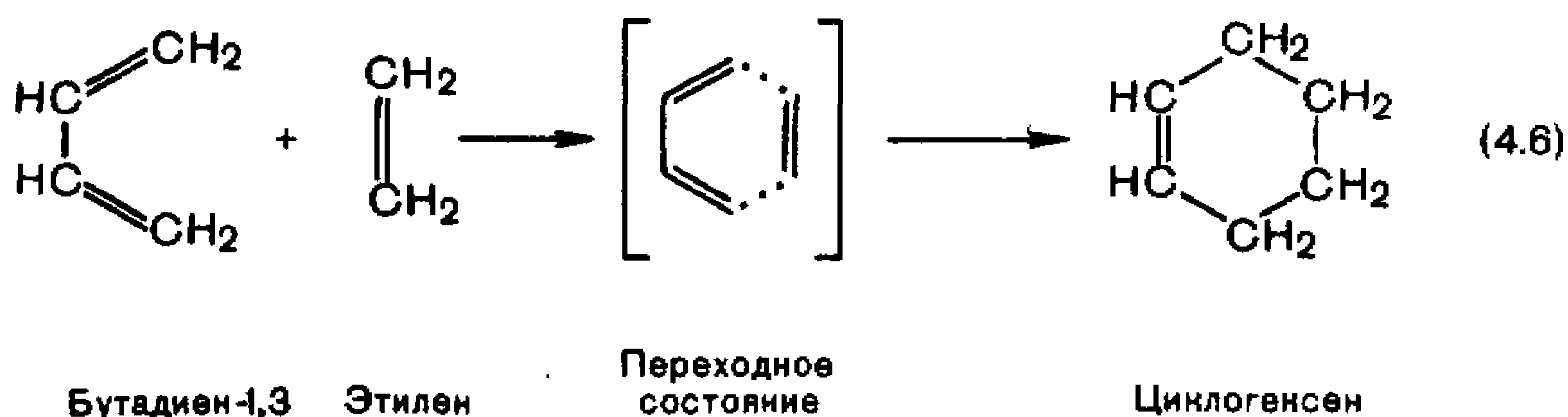


В качестве промежуточных частиц в гетеролитических реакциях часто принимают участие карбокатионы R_3C^+ и карбанионы R_3C^-.

Синхронные, или согласованные реакции. Отличаются от приведенных выше реакций тем, что разрыв старых связей и образование новых происходят одновременно без участия радикальных или ионных частиц.

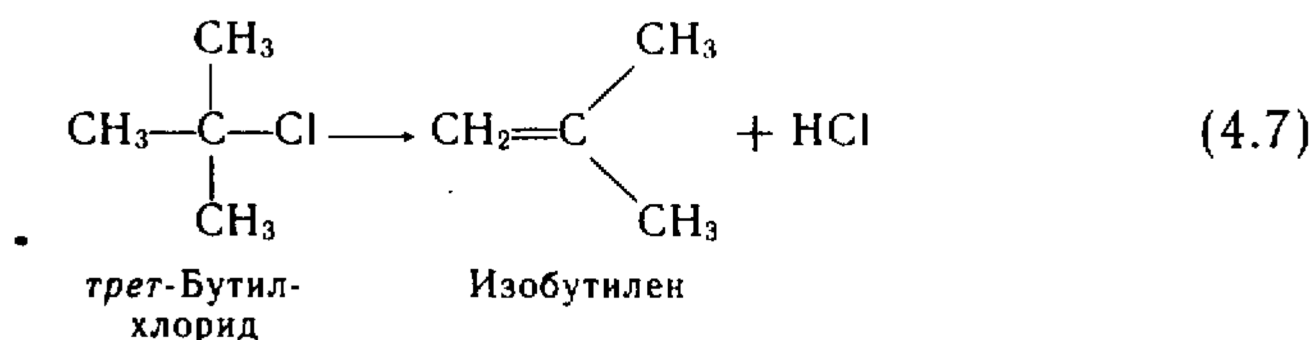
В качестве примера можно привести реакцию диенового синтеза (общий метод получения разнообразных циклических соединений).

Согласованные реакции протекают при облучении или нагревании. Для них теряют смысл понятия реагента и субстрата.



2. **По числу частиц, принимающих участие в элементарной стадии.** По этому признаку все процессы можно разделить на диссоциативные и ассоциативные. В диссоциативных (мономолекулярных) процессах в элементарном акте реакции участвует одна молекула (частица), а в ассоциативных (бимолекулярных) — две.

Например, мономолекулярными являются процессы распада молекулы на составные части.



Примерами бимолекулярных процессов могут служить нуклеофильная реакция (уравнение 4.5) и согласованная реакция (уравнение 4.6).

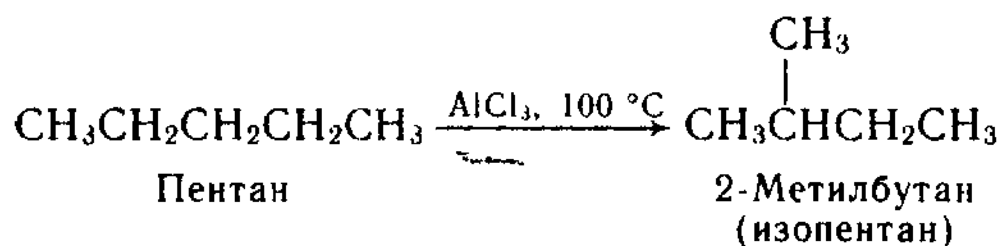
3. **В соответствии с конечным результатом.** По этому признаку органические реакции делят на несколько основных типов.

Реакции замещения (символ *S*). Примерами могут служить электрофильная (уравнение 4.4) и нуклеофильная (уравнение 4.5) реакции. Для насыщенных углеводородов характерны реакции радикального замещения S_R (см. 5.1.1), для ароматических соединений — реакции электрофильного замещения S_E (уравнение 4.4, см. также 5.3.1), для спиртов и галогенопроизводных — реакции нуклеофильного замещения S_N (уравнение 4.5, см. также 6.5).

Реакции присоединения (символ *A*) и обратные им реакции отщепления, или элиминирования (символ *E*). К таким процессам относятся упоминавшиеся выше реакция диенового синтеза (уравнение 4.6) и реакция отщепления (уравнение 4.7). Для ненасыщенных углеводородов характерны реакции электрофильного присоединения A_E (см. 5.2), для альдегидов и кетонов — реакции нуклеофильного присоединения A_N (см. 7.2).

Символы реакций и реагентов представляют собой начальные буквы английских терминов: *S* — substitution (замещение); *A* — addition (присоединение); *E* — elimination (отщепление); *R* — radical (радикал); *N* — nucleophile (нуклеофил); *E* — electrophile (электрофил).

П е р е г р у п п и р о в к и. В ходе перегруппировок происходит переход (миграция) отдельных атомов или групп от одного участка молекулы к другому. В приведенном ниже примере в результате перегруппировки изменяется углеродный скелет молекулы.



Р е а к ц и и о к и с л е н и я и обратные им р е а к ц и и в о с с т а н о в л е н и я. В результате этих реакций меняется степень окисления атома углерода, являющегося реакционным центром.

Степень окисления атома углерода соответствует числу его связей с элементами более электроотрицательными, чем водород. Так, степень окисления атома углерода в метане CH_4 нулевая, в метиловом спирте CH_3OH — первая, в формальдегиде $H_2C{=}O$ — вторая, в муравьиной кислоте HCOOH — третья, в оксиде углерода(IV) CO_2 — четвертая.

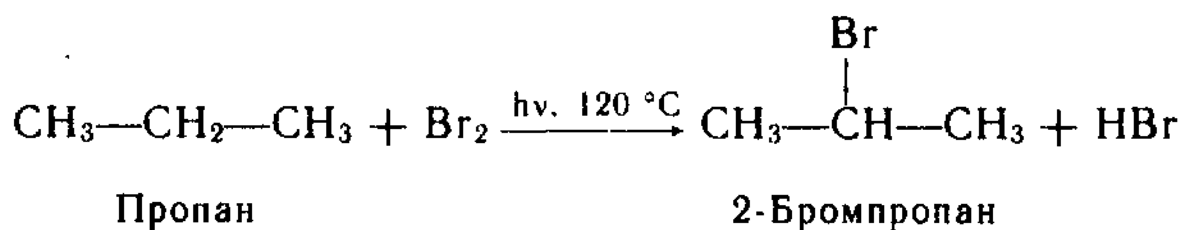
В окислительно-восстановительном процессе всегда участвуют два типа веществ: *окислитель* (соединение, принимающее электроны) и *восстановитель* (соединение, отдающее электроны окислителю).

Рассмотренные способы классификации часто сочетаются друг с другом. Так, реакция (4.5) — пример бимолекулярного нуклеофильного замещения (символ S_N2); реакция (4.7) — мономолекулярного элиминирования (символ $E1$).

Многие реакции, в принципе, могут приводить к изомерным продуктам. При образовании одного из нескольких возможных изомеров по положению функциональной группы говорят о высокой региоселективности реакции.

● Региоселективность — предпочтительное протекание реакции по одному из нескольких реакционных центров молекулы.

Например, при взаимодействии пропана с бромом при УФ-облучении в реакции преимущественно участвует один реакционный центр — связь С—Н вторичного атома углерода.



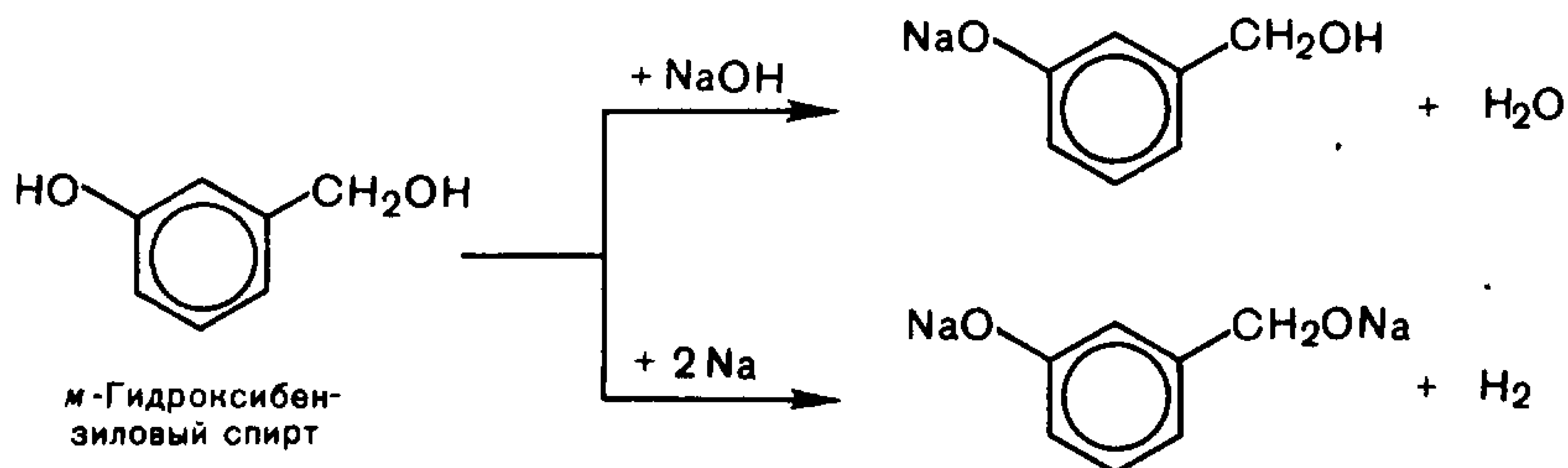
Второй возможный изомер, 1-бромпропан, в этом процессе практически не образуется.

Органические соединения часто содержат несколько родственных функциональных групп, например гидроксильные группы

спиртового и фенольного характера, которые могут участвовать в реакции одновременно или выборочно. В последнем случае реакцию считают хемоселективной.

● Хемоселективность — предпочтительное протекание реакции по одной из родственных функциональных групп.

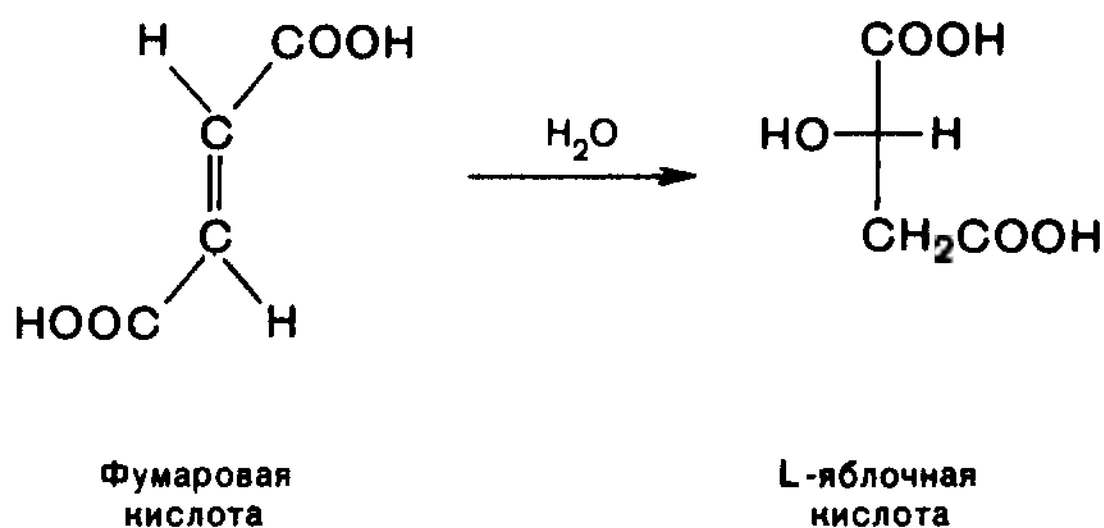
Например, из двух нижеприведенных реакций с участием *м*-гидроксибензилового спирта только взаимодействие его с гидроксидом натрия относится к хемоселективным процессам.



Если в результате реакции образуется смесь стереоизомеров, то по отношению к такому процессу применяют понятие стереоселективности.

● Стереоселективность — предпочтительное образование в реакции одного из нескольких возможных стереоизомеров.

Например, при катализируемом ферментом присоединении воды к фумаровой кислоте in vivo образуется только один из двух возможных здесь стереоизомеров — L-яблочная кислота (см. также 3.2.6).



4.3. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РЕАКЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Направление химической реакции определяется совокупностью многих факторов. При прогнозировании направления конкретной реакции необходимо учитывать взаимодействие этих факторов и роль каждого из них. Факторы, определяющие реак-

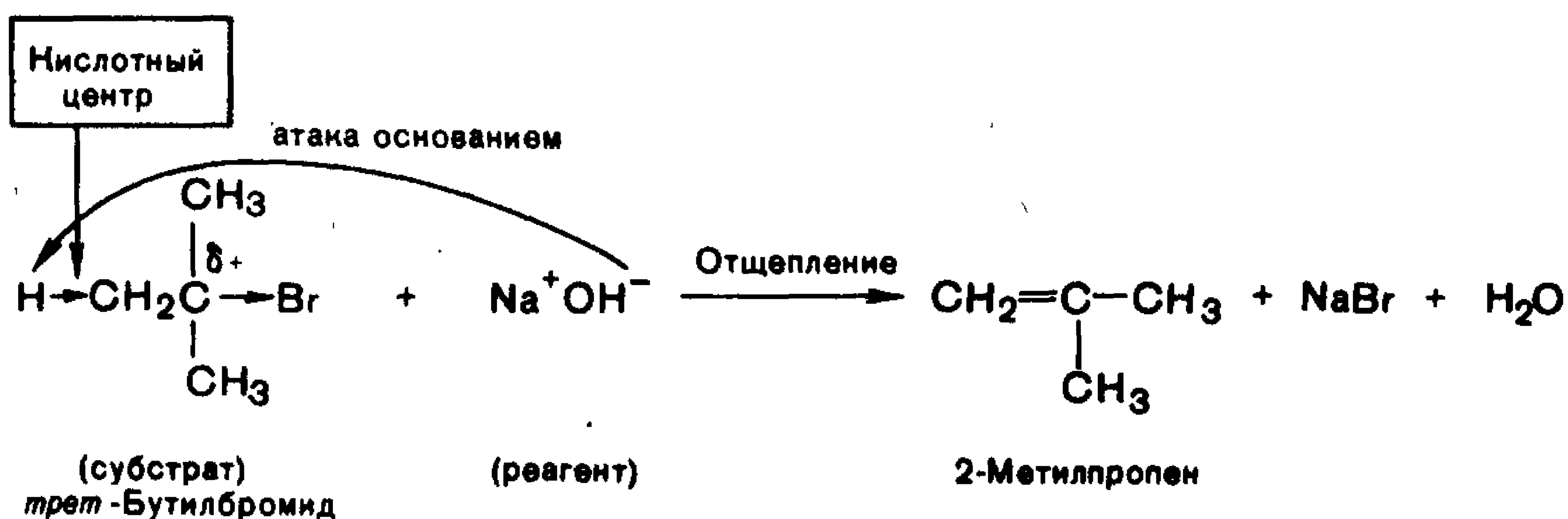
ционную способность органических соединений, можно разделить на две группы соответственно статическому (до вступления в реакцию) и динамическому (в процессе реакции) состояниям субстрата.

Статические факторы. Реакционная способность соединений существенно зависит от распределения в их молекулах электронной плотности, которое в свою очередь определяется электронными эффектами заместителей и наличием сопряженных и ароматических фрагментов (см. 2.3). Характерная для подавляющего большинства соединений неравномерность в распределении электронной плотности является причиной появления в молекуле реакционных центров, предопределяющих направление атаки тем или иным реагентом. Этот фактор принято называть электронным фактором.

Другим важным обстоятельством, влияющим на реакционную способность, является пространственное строение молекулы. Связанный с ним пространственный фактор заключается в том, что из-за относительно большого пространственного объема заместителей, окружающих реакционный центр, к нему может быть затруднен подход атакующей частицы. При этом реакция либо не будет осуществляться совсем, либо будет идти по иному направлению с участием другого, более доступного реакционного центра, если он имеется в молекуле.

Например, метилбромид реагирует с водным раствором гидроксида натрия с участием электрофильного центра, в случае *трет*-бутилбромида вследствие пространственных затруднений реакция идет не по электрофильному, а по кислотному центру.

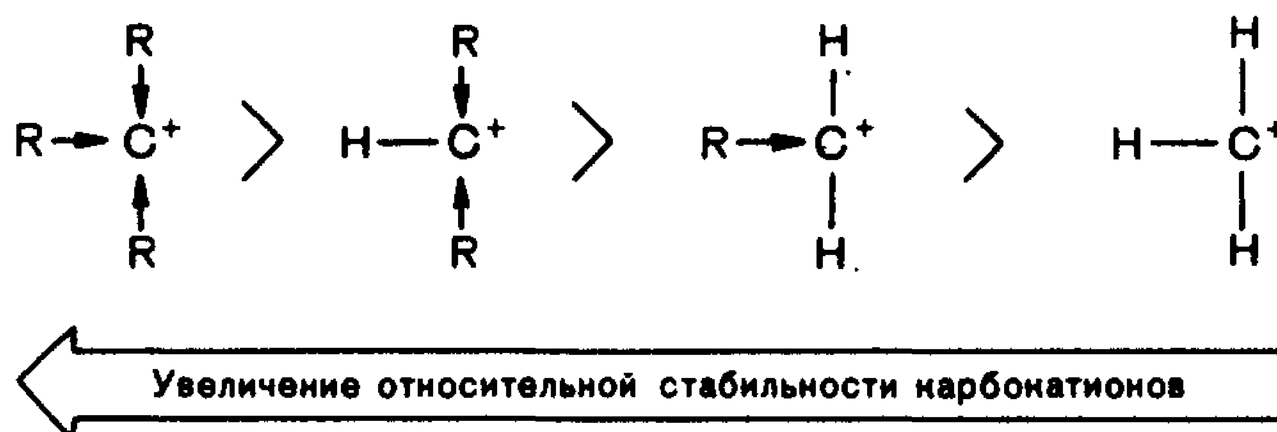




Динамические факторы. Многостадийные процессы обычно включают стадии промежуточного образования нестабильных интермедиатов, обладающих высокой реакционной способностью. Во многих случаях можно предположить образование не одного, а нескольких интермедиатов. Реакция предпочтительно будет проходить через стадию образования относительно более устойчивого интермедиата. Относительная устойчивость интермедиатов, в частности часто выступающих в качестве высокореакционных промежуточных частиц карбокатионов, карбанионов и свободных радикалов, определяется возможностью делокализации в этих частицах электронной плотности.

К а р б о к а т и о н ы. К ним принадлежат ионы с положительным зарядом на атоме углерода, находящемся в состоянии в sp^2-гибридизации и обладающем вакантной орбиталью. Три гибридные sp^2-*АО* расположены в одной плоскости, а негибридизованная вакантная орбиталь — перпендикулярно этой плоскости (рис. 4.2).

В алкильных карбокатионах алкильные группы, обладающие $+I$-эффектом, способны понижать положительный заряд у соседнего атома углерода. Поэтому третичные карбокатионы стабильнее вторичных, а вторичные стабильнее первичных.



Первичные карбокатионы (метильный, этильный) вследствие крайней неустойчивости являются короткоживущими частицами



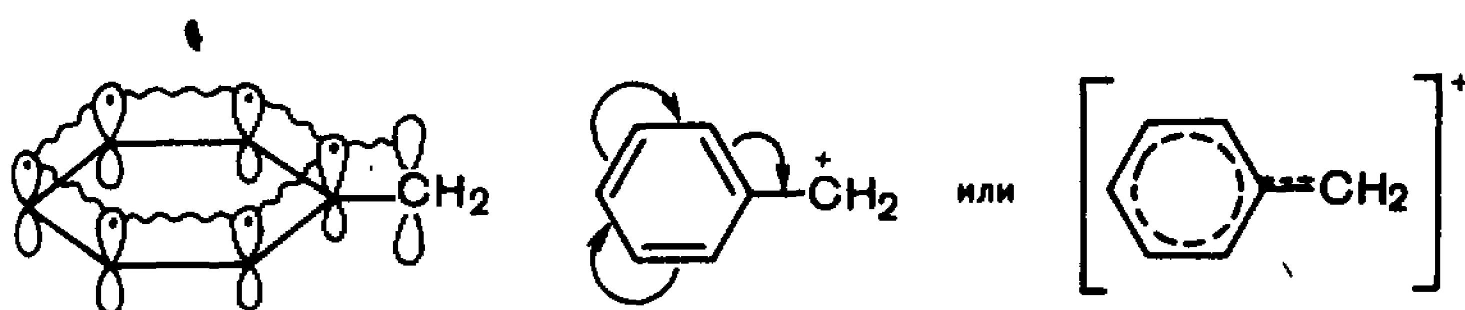
Рис. 4.2. Распределение валентных электронов по орбиталям в карбокатионе.

и их не удается зафиксировать в растворах существующими методами. Наиболее устойчивым среди простых алкильных карбокатионов является *трет*-бутил-катион $(CH_3)_3C^+$.

При температуре ниже —20 °C существуют в устойчивом состоянии соли *трет*-бутил-катиона с суперкислотами, например $(CH_3)_3C^+SbF_6^-$.

Возможность делокализации заряда увеличивается, когда положительно заряженный атом углерода находится в сопряжении с двойной связью. Простейшим примером такого карбокатиона является рассмотренный ранее аллил-катион $CH_2{=}CH{-}CH_2^+$ (см. 2.3.1).

Устойчивость карбокатионов особенно повышается, если имеется возможность сопряжения вакантной орбитали атома углерода с π-электронами ароматического кольца. Например, делокализация положительного заряда в бензил-катионе обусловливает его высокую относительную стабильность.

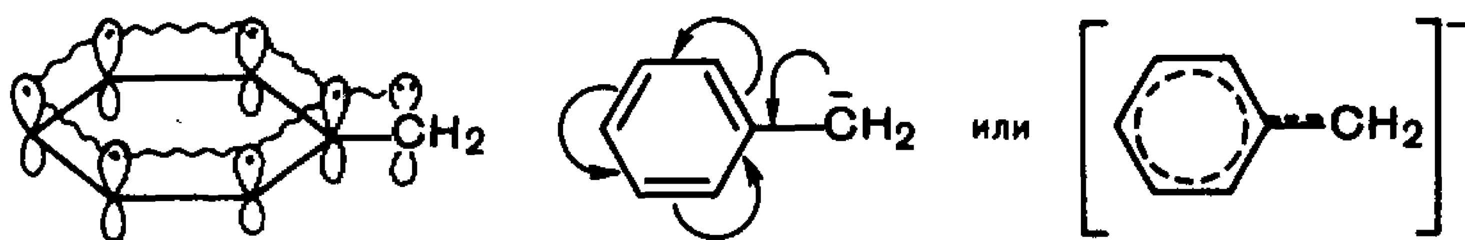


Бензил-катион

Карбанионы. В анионах этого типа отрицательно заряженным является атом углерода. Простейшие алкильные карбанионы чрезвычайно реакционноспособны. Например, даже в растворах до сих пор не удается зафиксировать существование метил-, этил-, изопропил-карбанионов. Поэтому проблематичным остается вопрос о степени гибридизации несущего неподеленную пару электронов атома углерода в таких частицах (т. е. sp^2- или sp^3-). В любом случае эта пара электронов обусловливает высокую основность карбанионов.

На рис. 4.3 приведено распределение электронов по орбиталям атома углерода, являющегося карбанионным центром (в предположении его sp^2-гибридизации).

Более устойчивы по сравнению с алкильными карбанионы, у которых неподеленная пара электронов может вступать в сопряжение с двойной связью, находящейся в α-положении к карбанионному центру. Примерами служат карбанионы аллильного $CH_2{=}CH{-}CH_2^-$ (см. 2.3.1) и бензильного типов. В том и другом случаях осуществляется *p*, π-сопряжение.



Бензил-анион

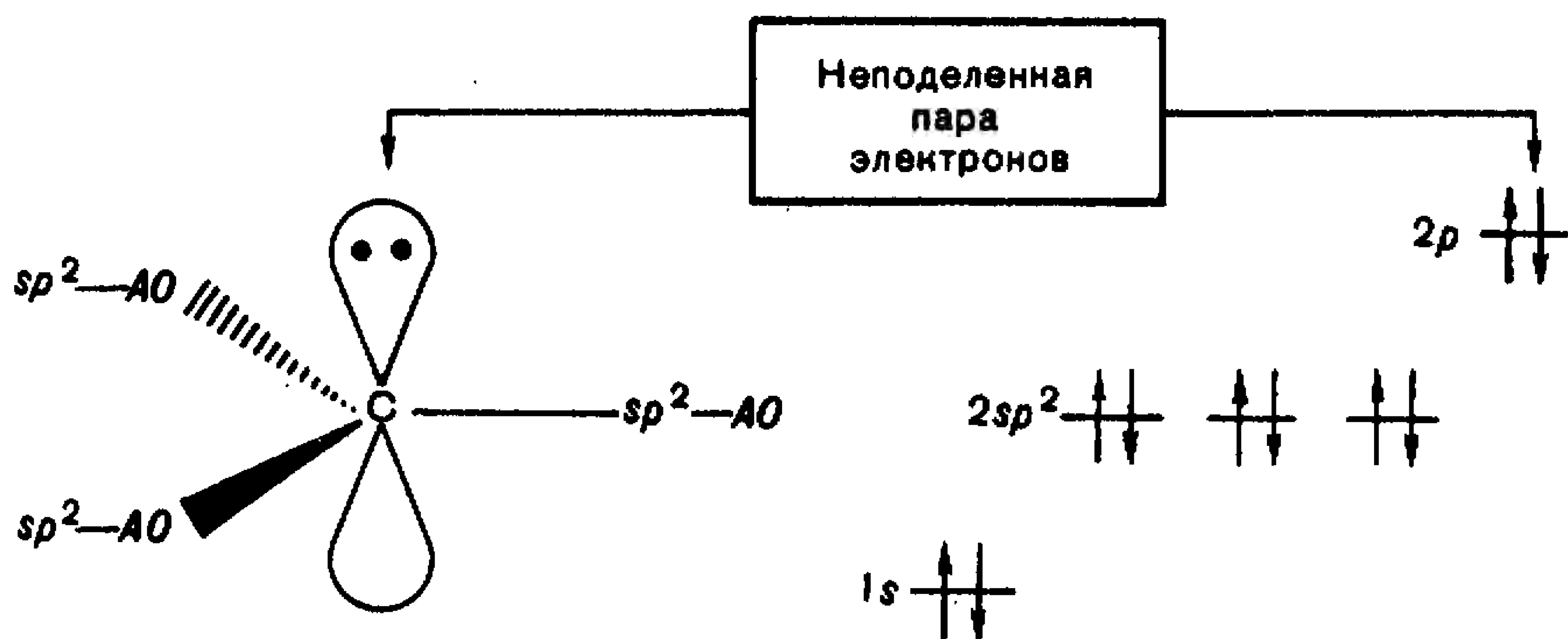


Рис. 4.3. Распределение валентных электронов по орбиталям в карбанионе.

Кроме делокализации отрицательного заряда за счет *p*, π-сопряжения, существует еще один фактор, определяющий устойчивость карбанионов. Он связан со степенью *s*-характера атома углерода, иными словами, с состоянием его гибридизации. Чем выше степень *s*-характера атома углерода, несущего отрицательный заряд, тем стабильнее соответствующий карбанион. Доля *s*-орбитали в гибридной орбитали атома углерода возрастает в ряду sp^3- < sp^2- < sp-гибридизации. Поэтому sp-гибридизованный атом, как наиболее электроотрицательный, сильнее притягивает пару электронов, т. е. сильнее удерживает отрицательный заряд. Это сказывается на проявлении кислотных свойств: ацетилен относительно более сильная СН-кислота, чем этилен (см. 4.4.1).

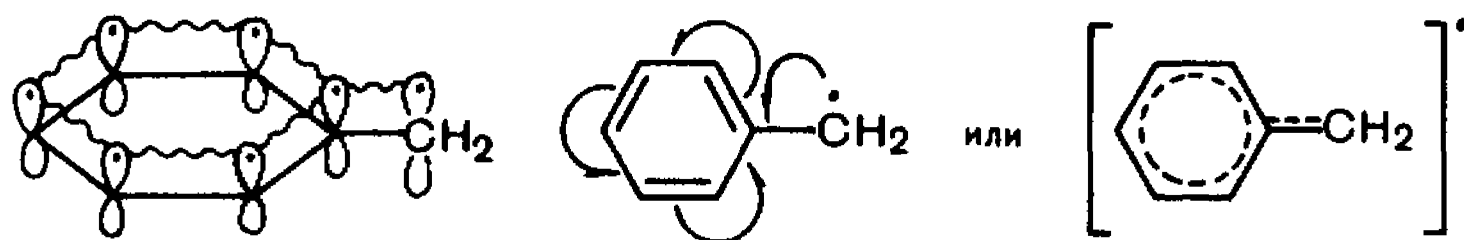
Свободные радикалы. Содержащийся в свободнорадикальных частицах атом углерода с неспаренным электроном находится в состоянии sp^2-гибридизации и его три валентные связи лежат в одной плоскости. Неспаренный электрон занимает негибридизованную *p*-АО, расположенную перпендикулярно плоскости σ-связей (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Распределение валентных электронов по орбиталям в свободном радикале.

Свободные радикалы отличаются высокой реакционной способностью, которая объясняется их стремлением достроить внешний электронный уровень до устойчивого октета. Простые алкильные радикалы — короткоживущие частицы. Их относительная устойчивость соответствует ряду: третичный > вторичный > первичный.

Стабильность свободных радикалов существенно возрастает, когда имеется возможность делокализации неспаренного электрона при участии π-электронов. Для систем с открытой цепью наиболее типичным примером является аллильный радикал (см. 2.3.1), а для систем с ароматическим циклом — бензильный радикал (одноэлектронные смещения обозначены стрелкой с одним острием).



Бензильный радикал

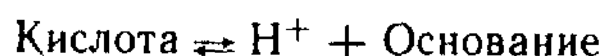
4.4. КИСЛОТНОСТЬ И ОСНОВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Важными аспектами реакционной способности органических соединений являются их кислотные и оснóвные свойства. Эти свойства часто обусловливают существование большинства органических биомолекул в условиях организма в ионном состоянии. Перенос протона, например между атомами кислорода, азота и серы, наблюдается в ходе многих биохимических реакций. Большую роль в биохимических процессах также играет кислотный или основный катализ, осуществляемый с участием соответствующих ионогенных групп ферментов.

Для оценки кислотности и основности органических соединений наибольшее значение имеют две теории — теория Бренстеда и теория Льюиса.

4.4.1. Кислоты и основания Бренстеда

По теории Бренстеда (протолитической теории) кислотность и основность соединений связывается с переносом протона H^+.



Кислота $\rightleftarrows$ H^+ + Основание

Кислота и основание образуют *сопряженную кислотно-основную пару,* в которой чем сильнее кислота, тем слабее сопряженное ей основание, и напротив, чем сильнее основание, тем слабее сопряженная ему кислота. Например хлороводородная кислота

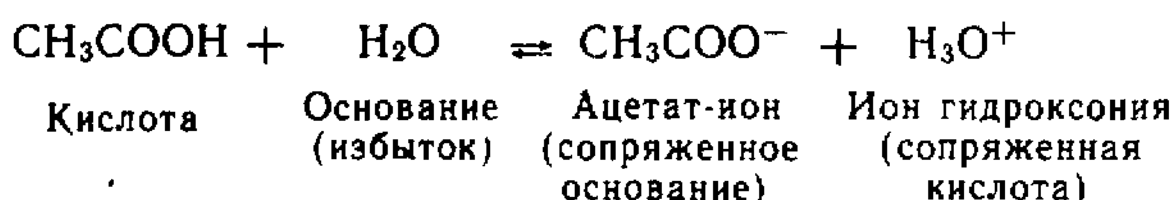
HCl сильнее, чем уксусная кислота CH_3COOH, и соответственно ацетат-ион CH_3COO^- будет более сильным основанием, чем хлорид-ион Cl^-.

● Кислоты Бренстеда (протонные кислоты) — нейтральные молекулы или ионы, способные отдавать протон (доноры протонов).

● Основания Бренстеда — нейтральные молекулы или ионы, способные присоединять протон (акцепторы протонов).

Кислотность и основность являются не абсолютными, а относительными свойствами соединений: кислотные свойства обнаруживаются лишь в присутствии основания; оснóвные свойства — только в присутствии кислоты. В качестве растворителя при изучении кислотно-основных равновесий обычно используется вода. По отношению к воде как к кислоте или как основанию определяют кислотно-основные свойства соединений.

Кислоты Бренстеда. Для слабых электролитов кислотность количественно оценивается константой равновесия (K) реакции, заключающейся в переносе протона от кислоты к воде как основанию (протолитическая реакция).



$$CH_3COOH + H_2O \rightleftharpoons CH_3COO^- + H_3O^+$$

Кислота	Основание (избыток)	Ацетат-ион (сопряженное основание)	Ион гидроксония (сопряженная кислота)

Используя значение константы равновесия этой реакции и учитывая, что концентрация воды практически постоянна, можно определить произведение $K\cdot[H_2O]$, называемое константой кислотности (обозначается K_a, где a — начальная буква от англ. acid — кислота).

$$K = \frac{[CH_3COO^-]\,[H_3O^+]}{[H_2O]\,[CH_3COOH]}; \quad K_a = K\cdot[H_2O] = \frac{[CH_3COO^-]\,[H_3O^+]}{[CH_3COOH]}$$

Чем больше величина K_a, тем сильнее кислота. Для уксусной кислоты K_a равна $1{,}75\cdot10^{-5}$. Такие малые величины неудобны в практической работе, поэтому используют отрицательный логарифм $-\lg K_a = pK_a$ (например для уксусной кислоты pK_a 4,75). Очевидно, что чем меньше величина pK_a, тем сильнее кислота.

В зависимости от природы элемента, с которым связан протон, бренстедовские кислоты делятся на OH-кислоты (карбоновые кислоты, фенолы, спирты), SH-кислоты (тиолы), NH-кислоты (амины, амиды, имиды), CH-кислоты (углеводороды и их производные). Элемент и связанный с ним атом водорода называют *кислотным центром*.

В связи с многочисленностью органических веществ величина pK_a определена лишь для относительно небольшого их числа.

Выборочные данные для представителей основных классов органических соединений суммированы в табл. 4.1 (для сравнения в нее входят и наиболее известные неорганические кислоты). Из этих данных видно, что большинство органических соединений, за исключением карбоновых кислот, проявляют чрезвычайно низкую кислотность ($pK_a > 15$), которую обычно нельзя обнаружить с помощью индикаторов. Что касается природных органических соединений, то в них наиболее часто встречаются карбоксильная группа — COOH — группа со слабыми кислотными свойствами — и еще менее кислая протонированная аминогруппа $—NH_3^+$.

Таблица 4.1. **Приближенные значения pK_a для различных типов бренстедовских кислот в воде**

Кислота	Сопряженное основание	pK_a	Кислота	Сопряженное основание	pK_a
Неорганические кислоты			**Органические кислоты**		
Сильные кислоты ($pK_a < 2$)			*OH-кислоты*		
HI	I^-	−11	ROH	RO^-	16–18
HBr	Br	−9	ArOH	ArO^-	8–11
HCl	Cl^-	−7	HCOOH	HCOO	3,7
H_2SO_4	HSO_4^-	−9	RCOOH	$RCOO^-$	4,7–4,9
Слабые кислоты ($pK_a \geqslant 2$)			$CH_2{=}CHCOOH$	$CH_2{=}CHCOO^-$	4,2
HSO_4^-	SO_4^{2-}	2,0	HOOCCOOH	$HOOCCOO^-$	1,2
H_3PO_4	$H_2PO_4^-$	2,1	$HOOCCH_2COOH$	$HOOCCH_2COO$	2,8
$H_2PO_4^-$	HPO_4^{2-}	7,2	$CH_3CHOHCOOH$	$CH_3CHOHCOO^-$	2,8
HPO_4^{2-}	PO_4^3	12,4	C_6H_5COOH	C_6H_5COO	4,2
HF	F^-	3,4	ArCOOH	ArCOO	3,5–4,5
H_2S	HS^-	7,0	Ацетилсалициловая (аспирин)		3,5
HS^-	S^{2-}	14,9	$C_6H_5SO_3H$	$C_6H_5SO_3^-$	0,7
H_2O	HO^-	15,7	Сульфаниловая		3,2
H_2CO_3	HCO_3^-	6,4	Лимонная[1]		3,1
HCO_3^-	CO_3^{2-}	10,3	Аскорбиновая[1]		4,1
Органические кислоты			*CH-кислоты*		
SH-кислоты			Cl_3CH	Cl_3C^-	15,7
C_2H_5SH	C_2H_5S	10,5	$CH_3COCH_2—COOC_2H_5$	$CH_3CO\bar{C}HCOO—C_2H_5$	10,7
RSH	RS^-	10–11	CH_3COCH_3	$CH_3COCH_2^-$	20
C_6H_5SH	$C_6H_5S^-$	6,5	$CH{\equiv}CH$	$CH{\equiv}C^-$	25
$CH_3C(O)SH$	$CH_3C(O)S$	3,4			

Кислота	Сопряженное основание	pK_a	Кислота	Сопряженное основание	pK_a
NH-кислоты			$CH_2{=}CH_2$	$CH_2{=}CH^-$	36,5
			C_6H_6	C_6H_5	37
$CH_3C(O)NH_2$	$CH_3C(O)NH^-$	25	CH_4	CH_3^-	48
N–H	N⁻	16,5	Барбитуровая[1]		4,0
N, N–H	N, N⁻	14,5	Мочевая[1]		5,4

[1] Приведена первая константа диссоциации.

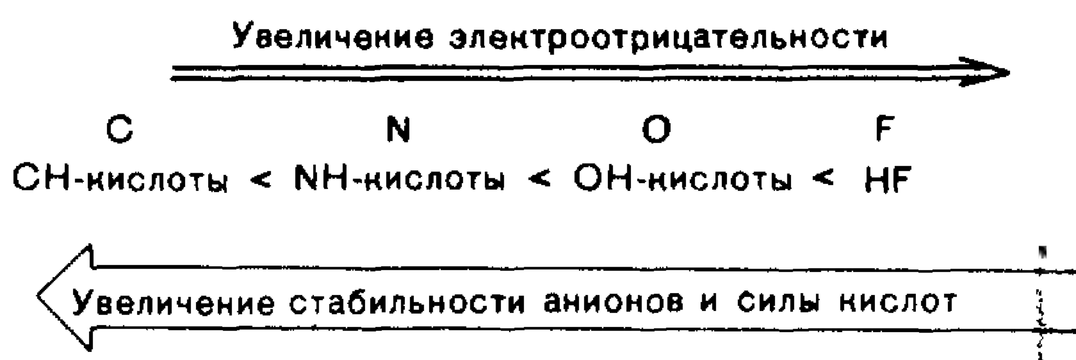
Поскольку для многих органических (в том числе биологически важных) соединений кислотность неизвестна, то для ее прогнозирования используют качественный подход, основанный на оценке стабильности сопряженных оснований (анионов). Чем стабильнее анион, тем сильнее сопряженная кислота.

Стабильность аниона определяется степенью делокализации отрицательного заряда. В общем случае она зависит от следующих основных факторов: 1) природы атома в кислотном центре; 2) возможности стабилизации аниона за счет сопряжения; 3) характера связанного с кислотным центром органического радикала; 4) влияния растворителя. Эти факторы могут действовать в одинаковом или противоположном направлениях. В каждом случае нужно рассматривать их в совокупности. Однако зачастую бывает весьма затруднительно выбрать из их числа преобладающие в конкретной ситуации. Поэтому прогнозирование кислотных свойств соединений носит предположительный характер.

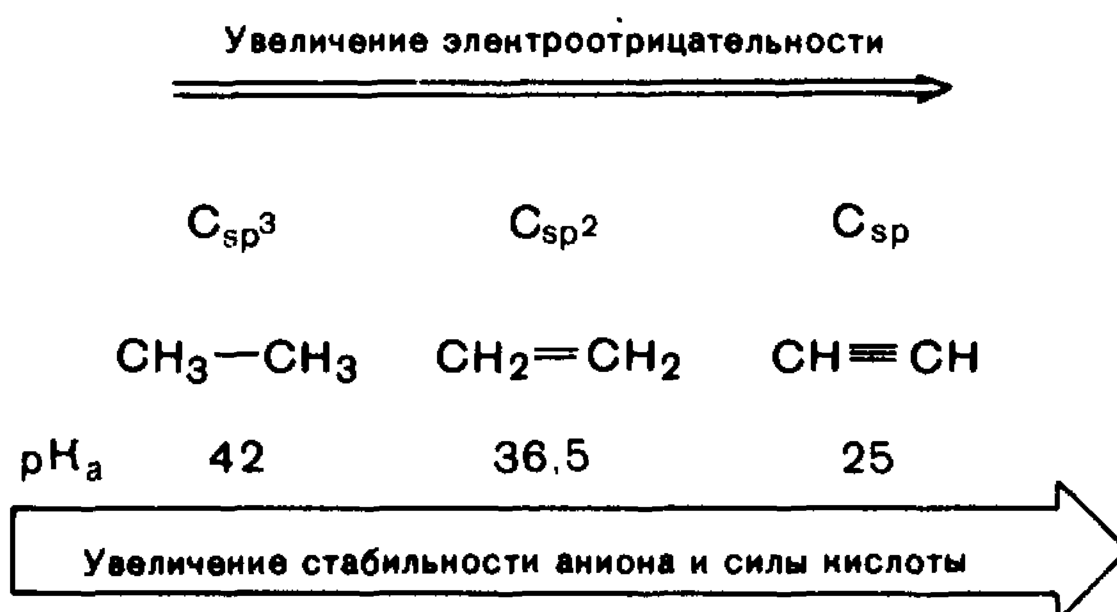
Природа атома в кислотном центре. Для делокализации отрицательного заряда наибольшее значение имеют электроотрицательность атома в кислотном центре и его поляризуемость.

В периодах периодической системы слева направо с увеличением порядкового номера растет электроотрицательность элементов, т. е. способность удерживать отрицательный заряд. В соответствии с этим фтороводородная кислота сильнее карбоновых кислот, а OH-кислоты значительно сильнее NH-кислот с одинаковыми радикалами у кислотного центра. В свою очередь NH-кис-

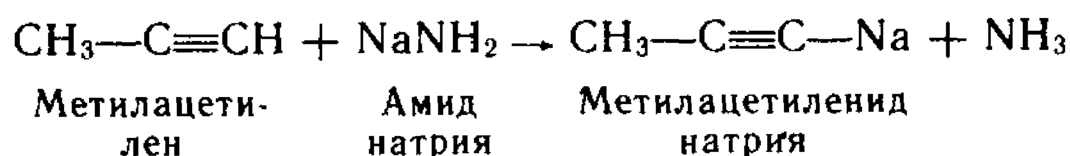
лоты значительно сильнее CH-кислот, которые являются наиболее слабыми из всех кислот Бренстеда (см. табл. 4.1).



Поскольку на электроотрицательность атома влияет состояние его гибридизации (см. 2.2.1), то среди CH-кислот при переходе от алканов к этиленовым и далее ацетиленовым углеводородам кислотность возрастает.



Так, этан и этилен не реагируют ни со щелочными металлами, ни с их гидроксидами. Ацетилен и его монозамещенные производные уже обладают некоторой кислотностью, которая проявляется при действии на них, например, металлическим натрием или амидом натрия.



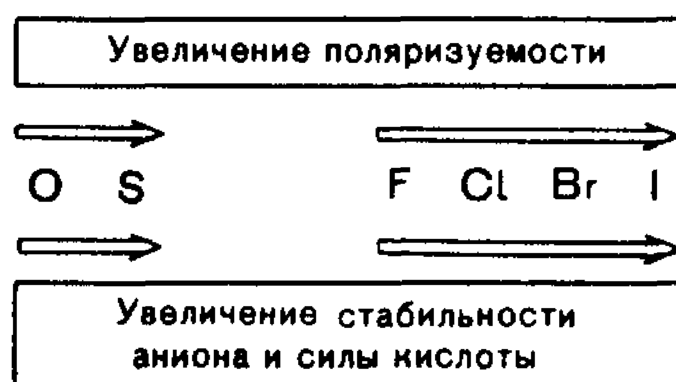
$$CH_3-C\equiv CH + NaNH_2 \rightarrow CH_3-C\equiv C-Na + NH_3$$

Метилацетилен Амид натрия Метилацетиленид натрия

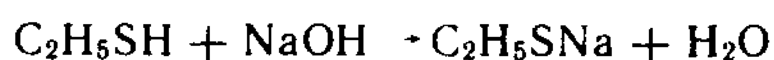
Для неметаллов способность к диссоциации связи элемент — водород (т. е. кислотность) повышается в группах периодической системы сверху вниз, хотя электроотрицательность элемента, как правило, уменьшается. Такое повышение кислотности с увеличением размера элемента обычно связывают с увеличением поляризуемости, что обеспечивает повышение стабильности аниона за счет делокализации заряда в большем объеме.

Поляризуемость атома характеризует меру смещения (рассредоточения) валентных электронов под действием электрического поля. Чем больше электронов в атоме и чем дальше они расположены от ядра, тем больше его поляризуемость.

С увеличением поляризуемости аниона можно связать наибольшую кислотность иодоводородной кислоты HI в ряду галогеноводородных кислот, а также более высокую кислотность сероводорода и тиолов RSH по сравнению с водой и спиртами ROH.

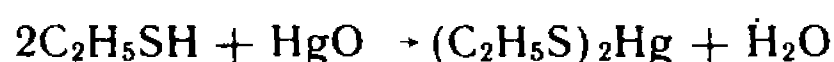


Поэтому в отличие от спиртов тиолы образуют соли (тиоляты) с водными растворами щелочей, а также оксидами, гидроксидами и солями тяжелых металлов.



$$C_2H_5SH + NaOH \rightarrow C_2H_5SNa + H_2O$$

Этантиол — Этантиолят (этилсульфид) натрия

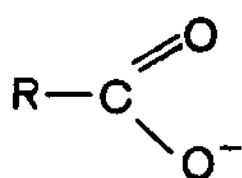


$$2C_2H_5SH + HgO \rightarrow (C_2H_5S)_2Hg + H_2O$$

Этантиол — Этантиолят ртути (II), диэтилсульфид ртути

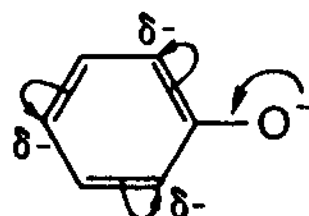
Стабилизация аниона за счет сопряжения. Характерным примером действия этого фактора в группе OH-кислот является повышение кислотности карбоновых кислот RCOOH по сравнению со спиртами ROH. Это объясняется образованием при диссоциации карбоновых кислот ацилат-ионов $RCOO^-$ — самых стабильных органических анионов.

В ацилат-ионе отрицательный заряд за счет *p*, π-сопряжения (см. 2.3.1) распределен поровну между двумя атомами кислорода и поэтому менее концентрирован, чем в алкоксид-ионе RO^-. В свою очередь фенолы по кислотности значительно превосходят алифатические спирты вследствие того, что у сопряженного основания фенола, феноксид-иона $C_6H_5O^-$, отрицательный заряд делокализован при участии атомов углерода бензольного кольца.



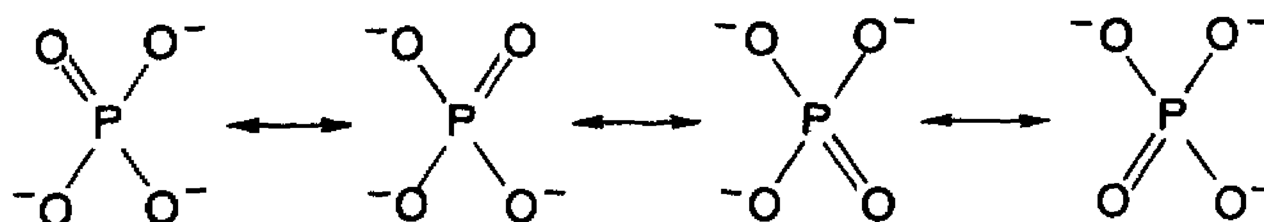
R—C(=O)O⁻ ⟷ R—C(O⁻)=O

Ацилат-ион



Феноксид-ион

В неплоском фосфат-ионе p,π-сопряжение отсутствует. Однако этот анион является весьма стабильным и его сопряженная кислота (фосфорная кислота) достаточно сильной за счет образования p_π—d_π-связей с участием $3d$-орбиталей атома фосфора.



Фосфат-ион

Влияние органического радикала, связанного с кислотным центром. При одинаковой природе атома в кислотном центре большое влияние на кислотность оказывает строение связанного с ним радикала. Независимо от механизма передачи электронного влияния заместителя в радикале (индуктивный или мезомерный), электроноакцепторные заместители способствуют делокализации отрицательного заряда, стабилизируют анионы и тем самым увеличивают кислотность. Электронодонорные заместители, напротив, ее понижают.

Например, введение в молекулу уксусной кислоты электроноакцепторных атомов хлора, проявляющих —I-эффект, резко повышает кислотность хлорзамещенных уксусных кислот.

	CH_3COOH	$ClCH_2COOH$	$Cl_2CHCOOH$	Cl_3CCOOH
	Уксусная кислота	Монохлоруксусная кислота	Дихлоруксусная кислота	Трихлоруксусная кислота
pK_a	4,76	2,86	1,29	0,65

Повышение кислотности →

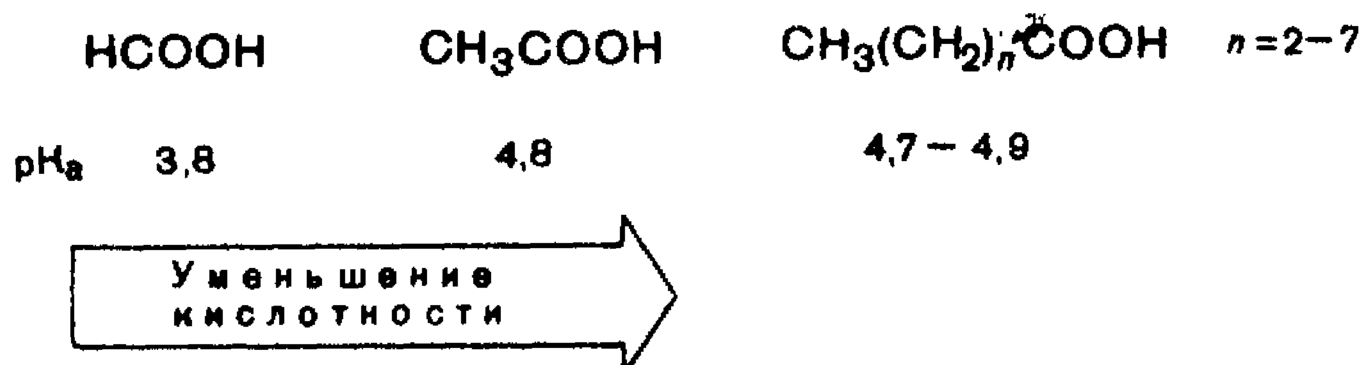
При перемещении галогена из α-положения в β-положение по отношению к карбоксильной группе и далее кислотность падает, что связано с постепенным затуханием индуктивного эффекта галогена по мере его удаления от кислотного центра.

	$CH_3CH_2CH(Cl)COOH$	$CH_3CH(Cl)CH_2COOH$	$ClCH_2(CH_2)_2COOH$	$CH_3(CH_2)_2COOH$
	α-Хлормасляная кислота	β-Хлормасляная кислота	γ-Хлормасляная кислота	Масляная кислота
pK_a	2,84	4,06	4,52	4,80

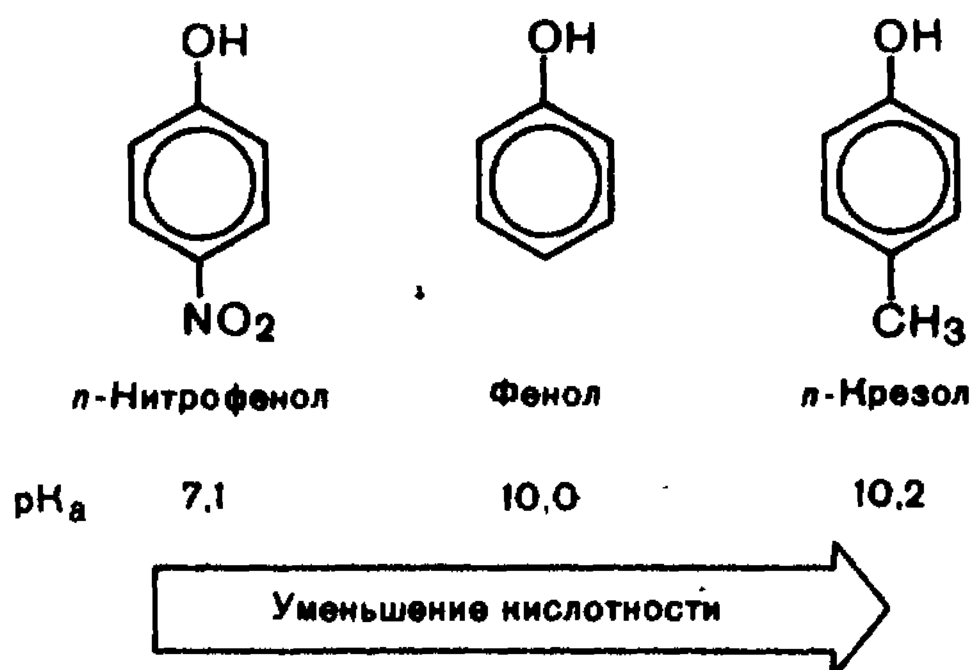
Уменьшение кислотности →

Электроноакцепторные заместители приводят к заметному увеличению кислотности даже СН-кислот: введение трех атомов хлора в молекулу метана (pK_a 40) вызывает изменение pK_a почти на 25 единиц — у хлороформа $CHCl_3$ pK_a 15,7.

В алифатических кислотах при переходе от первого к последующим гомологам происходит незначительное уменьшение кислотности.



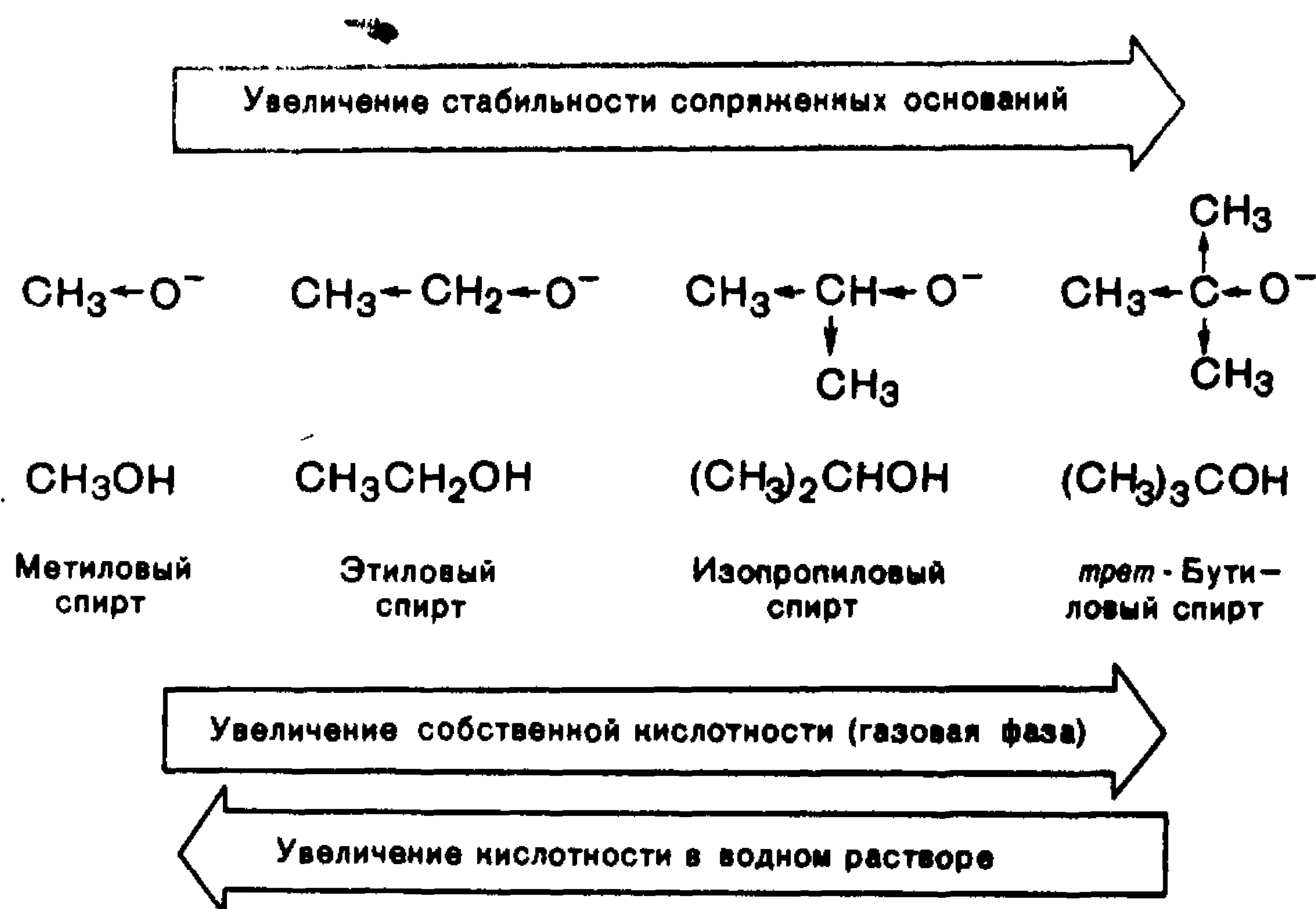
В ароматическом ряду (как и алифатическом) электронодонорные заместители уменьшают кислотность фенолов и ароматических кислот, а электроноакцепторные — увеличивают. Наибольшее влияние оказывают заместители, находящиеся в *орто-* и *пара*-положениях ароматического кольца. Например, *п*-нитрофенол проявляет более сильные кислотные свойства по сравнению с фенолом, в то время как последний незначительно кислее *п*-крезола.



Влияние растворителя. Стабильность аниона существенно зависит от его сольватации в растворе: чем более сольватирован ион, тем он устойчивее. В общем случае сольватация тем больше, чем меньше размер иона и чем меньше делокализован в нем заряд. Как правило, сольватация иона означает образование водородных связей с окружающими молекулами растворителя. Поскольку растворителем в биологических условиях является вода, то далее будет рассматриваться только эффект гидратации.

Истинная («собственная») кислотность соединений может быть определена в газовой фазе, где исключено влияние растворителя. Например, в ряду алифатических спиртов их собственная кислотность возрастает с увеличением длины и особенно разветвленности алкильного радикала. Это связано с увеличением ста-

бильности соответствующих алкоксид-ионов (сопряженных оснований), в которых большей делокализации отрицательного заряда будет способствовать более длинный и более разветвленный углеводородный радикал (в данном случае несущий отрицательный заряд атом кислорода является электронодонорным по отношению к атому углерода, а алкильный радикал выступает в роли электроноакцепторной группы).



В водном растворе этот порядок меняется на обратный, что объясняется лучшей гидратацией небольших по размеру ионов, например метоксид-иона CH_3O^-, и плохой гидратацией большого по объему *трет*-бутоксид-иона $(CH_3)_3CO^-$.

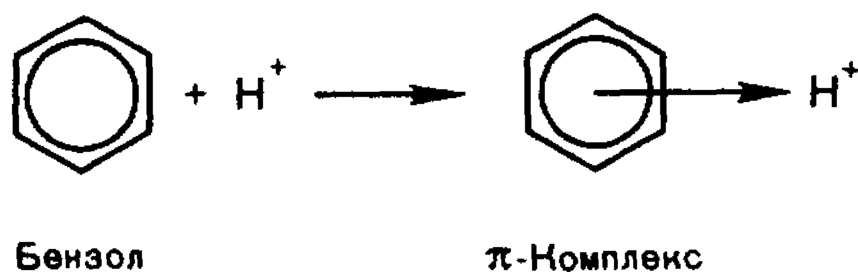
В газовой фазе спирты более сильные кислоты, чем вода; в водном растворе — более слабые кислоты, чем вода (что хорошо известно по реакции гидролиза их солей — алкоголятов).

Основания Бренстеда. Для образования ковалентной связи с протоном основания Бренстеда должны предоставлять либо неподеленную пару электронов, либо электроны π-связи. В соответствии с этим основания Бренстеда делятся на *n*-основания и π-основания.

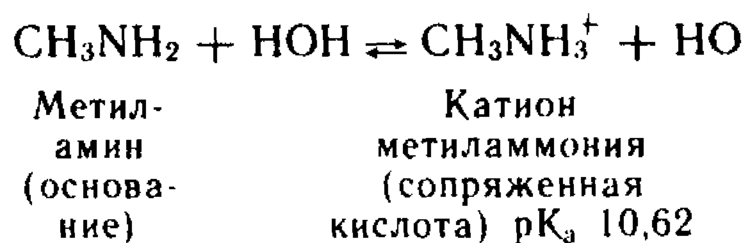
n-Основания могут быть нейтральными или отрицательно заряженными. Как правило, анионы обладают более сильно выраженным осно́вным характером, чем нейтральные вещества. Отсюда амид-ион NH_2^-, алкоксид-ион RO^-, алкилсульфид-ион RS^-, гидроксид-ион HO^- по основности превосходят аммиак NH_3, спирт ROH, тиол RSH, воду H_2O соответственно.

В π-основаниях, к которым относятся алкены, алкадиены, арены, центром основности, т. е. местом присоединения протона, являются электроны π-связи. Это очень слабые основания, так как протонируемые электронные пары несвободны. Например,

частичное перекрывание свободной *s*-орбитали протона с делокализованной π-системой бензольного кольца приводит к образованию короткоживущей частицы, называемой π-комплексом (π-аддуктом).



Для количественной характеристики основности обычно используют величину pK_a сопряженной основанию B (от англ. base — основание) кислоты BH^+, обозначаемую как pK_{BH^+}. Например, мерой основности метиламина служит величина pK_a его сопряженной кислоты — иона метиламмония.



$$CH_3NH_2 + HOH \rightleftarrows CH_3NH_3^+ + HO^-$$

Чем больше величина pK_{BH^+}, тем сильнее основание. Данные по основности некоторых *n*-оснований (в виде значений pK_{BH^+} сопряженных им кислот) приведены в табл. 4.2.

Иногда для оценки основности используют величину pK_b, связанную с pK_a и pK_{H_2O} соотношением $pK_a + pK_b = pK_{H_2O} = 14$. Отсюда $pK_b = 14 - pK_a$. Тогда, если pK_{BH^+} катиона метиламмония равен 10,62, то величина pK_b для метиламина составляет $14 - 10{,}62 = 3{,}38$.

Влияние природы атома в осно́вном центре и связанных с ним заместителей на основность противоположно рассмотренному ранее их влиянию на кислотность. Электронодонорные заместители увеличивают основность, электроноакцепторные — уменьшают.

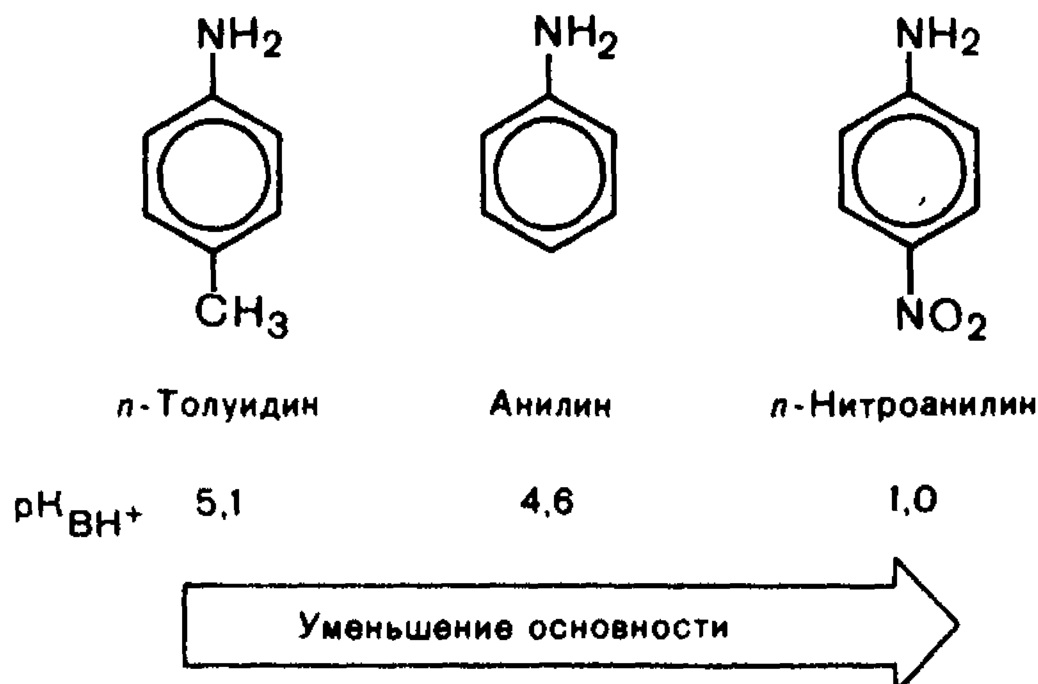
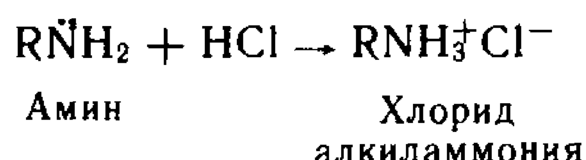


Таблица 4.2. **Приближенные значения pK_{BH^+} для некоторых оснований Бренстеда в воде**

Основание	Сопряженная кислота	pK_{BH^+}	Основание	Сопряженная кислота	pK_{BH^+}
H_2O	H_3O^+	−1,7	NH_3	NH_4^+	9,2
RCH_2OH	$RCH_2\overset{+}{O}H_2$	−2	CH_3NH_2	$CH_3NH_3^+$	10,6
$ArOH$	$Ar\overset{+}{O}H_2$	−6	$(CH_3)_2NH$	$(CH_3)_2NH_2^+$	10,7
$RC(=O)-OH$	$RC(=\overset{+}{O}H)-OH$	−6	$(CH_3)_3N$	$(CH_3)_3NH^+$	9,8
$RC(=O)-OR$	$R-C(=\overset{+}{O}H)-OR$	−6,5	$C_6H_5NH_2$	$C_6H_5NH_3^+$	4,6
$R-C(=O)-R$	$R-C(=\overset{+}{O}H)-R$	−7	$H_2N-C(=NH)-NH_2$	$H_2N-\overset{+}{C}(NH_2)-NH_2$	13,5
ROR	$R-\overset{+}{O}(H)R$	−3,5	N—H	$\overset{+}{N}$ H H	−3,8
$R-C(=O)NH_2$	$R-C(=\overset{+}{O}H)NH_2$	−0,5	N, N—H	N—H, (+), N—H	7,0
$H_2NC(=O)NH_2$	$H_2NC(=\overset{+}{O}H)NH_2$	0,1	N	$\overset{+}{N}$—H	5,2
RSH	$R-\overset{+}{S}H_2$	−7	N, N	N, $\overset{+}{N}$—H	1,3

Относительная сила оснований с одинаковыми радикалами и элементами одного периода в центре основности зависит от электроотрицательности этих элементов. Чем больше электроотрицательность атома, тем прочнее удерживается его неподеленная пара электронов и тем меньше основность соединения. Так, спирты и простые эфиры менее основны, чем амины.

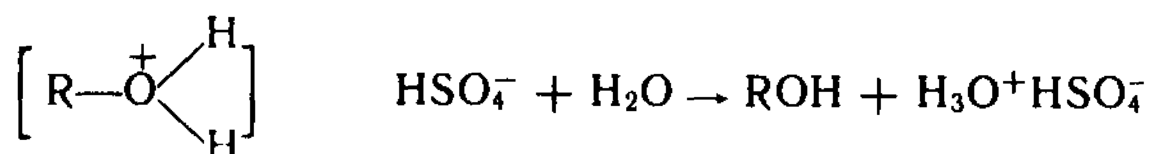
Алифатические амины, являясь наиболее сильными из органических оснований, растворяются в разбавленных кислотах с образованием солей замещенного аммония.



У спиртов и простых эфиров pK_{BH^+} лежит в диапазоне от —2 до —5, т. е. это чрезвычайно слабые основания, которые могут протонироваться только сильными кислотами.



Образующиеся соли легко гидролизуются избытком воды до исходных соединений.



Для соединений с одинаковыми радикалами, но с элементами разных периодов в центре основности, определяющее влияние на основность оказывает поляризуемость гетероатома. Поэтому серусодержащие *n*-основания слабее кислородсодержащих.

Заместители влияют на основность не только благодаря своим электронным эффектам, но и оказывая влияние на процесс взаимодействия с растворителем. Особенно важную роль играет уменьшение пространственных препятствий для гидратации в сопряженных кислотах BH^+. Эффект гидратации способствует делокализации положительного заряда и соответственно сказывается на понижении кислотности сопряженных кислот и увеличении силы оснований B.

Например, основность алифатических аминов, определенная в газовой фазе, возрастает по мере накопления у атома азота алкильных заместителей, что согласуется с усилением их стабилизирующего действия (за счет +*I*-эффекта) на катион сопряженной кислоты.



В водном растворе катионы небольшого размера, а именно аммония, метиламмония и диметиламмония, хорошо гидратируются и для них сохраняется такая же последовательность силы основности, как в газовой фазе. Гидратация катиона триметиламмония из-за пространственных препятствий резко снижается. Это приводит к тому, что основность триметиламина становится более низкой, чем например у диметиламина (их pK_{BH^+} равны 10,7 и 9,8 соответственно).

Некоторые органические соединения обладают одновременно и кислотными и оснóвными свойствами, т. е. являются *амфотерными*. Это обусловливает возможность их межмолекулярной ассоциации за счет образования водородных связей (см. 2.2.3). Амфотерные соединения могут существовать в виде внутренних солей, например α-аминокислоты (см. 11.1.3) и ароматические аминосульфокислоты (см. 9.4). Амфотерность — довольно распространенное явление среди биологически важных соединений.

4.4.2. Кислоты и основания Льюиса

Дж. Льюисом (1923) была предложена более общая теория кислот и оснований, опирающаяся на строение внешних электронных оболочек атомов. По теории Льюиса кислотные и оснóвные свойства соединений определяются их способностью принимать или отдавать пару электронов с образованием связи.

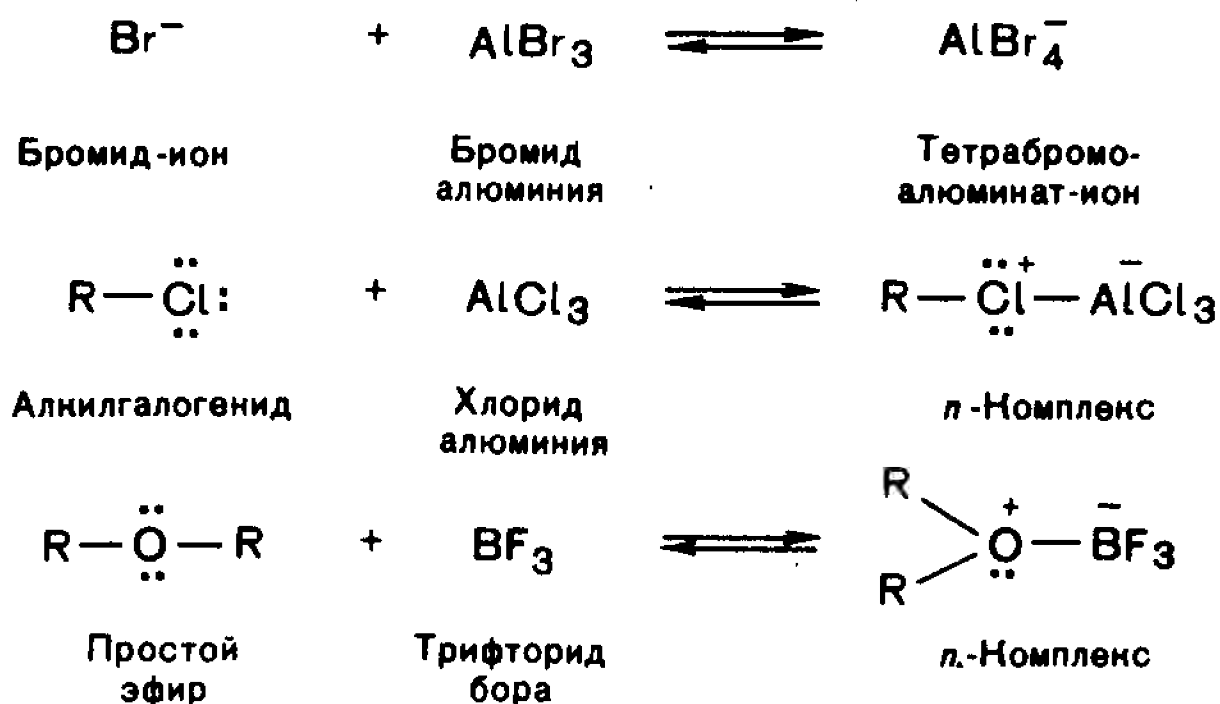
Кислотами Льюиса могут быть атом, молекула или катион, обладающие вакантной орбиталью и способные принимать пару электронов с образованием ковалентной связи. Представителями кислот Льюиса служат галогениды элементов второй и третьей групп периодической системы (BF_3, $AlCl_3$, $FeCl_3$, $FeBr_3$, $ZnCl_2$ и др.), катионы металлов, протон. Кислоты Льюиса в гетеролитических реакциях участвуют как электрофильные реагенты (см. 4.2).

● Кислоты Льюиса — акцепторы пары электронов; основания Льюиса — доноры пары электронов.

Основания Льюиса (атом, молекула или анион) должны обладать по крайней мере одной парой валентных электронов, которую они способны предоставить партнеру для образования ковалентной связи. Все основания Льюиса представляют собой нуклеофильные реагенты (см. 4.2). К основаниям Льюиса относятся амины RNH_2, спирты ROH, простые эфиры ROR, тиолы RSH, тиоэфиры RSR, соединения, содержащие π-связи или систему сопряженных π-связей, особенно если их донорность усилена электронодонорными заместителями.

Нетрудно заметить, что основания Льюиса тождественны основаниям Бренстеда: те и другие — доноры пары электронов. Только основания Бренстеда предоставляют эту пару электронов для связи с протоном и поэтому являются частным случаем оснований Льюиса. Зато кислотность по Льюису имеет новый смысл. Теорией Бренстеда охватываются лишь протонные кислоты, тогда как кислоты Льюиса — это любые соединения со свободной орбиталью. Достоинством теории Льюиса является применимость ее к широкому кругу органических реакций. Например, приведенные ниже реакции можно рассматривать с точки зрения взаимодействия льюисовских кислот и оснований.



Важным следствием теории Льюиса является то, что любое органическое соединение можно представить как кислотно-основный комплекс. К примеру этилиодид можно рассматривать как комплекс, состоящий из этил-катиона $C_2H_5^+$ (кислота Льюиса) и иодид-иона I^- (основание Льюиса). Отсюда большинство реакций с этилиодидом можно классифицировать как обмен иодид-иона на другие основания Льюиса (HO^-, CN^-, RO^-,

NH_2^-) или как обмен этил-катиона на другие кислоты Льюиса (Na^+, K^+, H^+).

Принцип жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО). В соответствии с принципом ЖМКО [Пирсон Р.] кислоты и основания Льюиса делятся на жесткие и мягкие (табл. 4.3).

Таблица 4.3. **Жесткие и мягкие кислоты и основания**

Основания		Кислоты	
жесткие	мягкие	жесткие	мягкие
H_2O, HO^- ROH, RO^- NH_3, NH_2^- RNH_2, RNH^- ROR, $RCOO^-$ Cl^-, F^-	RSR, RSH, RS^- H^-, I^- $R_2C{=}CR_2$ (бензол)	H^+, Na^+, K^+ Mg^{2+}, Ca^{2+}, Mn^{2+} Al^{3+}, $AlCl_3$ $R\overset{+}{C}{=}O$	Ag^+, Cu^+, Hg^{2+} I^+, Br^+
Промежуточные			
Br^-, $C_6H_5NH_2$	(пиридин) N:	Cu^{2+}, Fe^{2+}, Zn^{2+}, R_3C^+, $C_6H_5^+$	

Жесткие основания — донорные частицы, обладающие высокой электроотрицательностью, низкой поляризуемостью, трудно окисляющиеся. Термин «жесткое основание» подчеркивает, что соединение прочно удерживает свои электроны, т. е. его молекулярная орбиталь, пара электронов которой передается акцептору, имеет низкий уровень энергии (расположена близко к ядру атома). Донорными атомами в жестких основаниях могут быть кислород, азот, фтор, хлор.

Мягкие основания — донорные частицы с низкой электроотрицательностью, высокой поляризуемостью, довольно легко окисляющиеся. Они слабо удерживают свои валентные электроны, так как их молекулярные орбитали, на которых находятся пары электронов, передаваемые акцепторам, обладают высоким уровнем энергии (электроны удалены от ядра атома). В качестве доноров электронов выступают атомы углерода, серы, иода.

Жесткие кислоты — кислоты Льюиса, в которых акцепторные атомы малы по размеру, и, следовательно, обладают большим положительным зарядом, большой электроотрицательностью и низкой поляризуемостью. Молекулярная орбиталь жест-

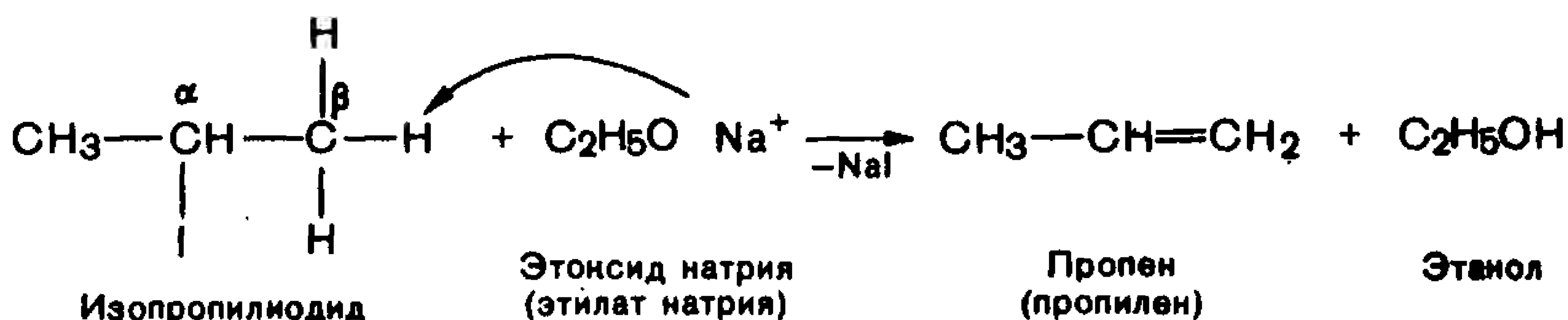
ких кислот, на которую переходят электроны донора, имеет низкий уровень энергии.

Мягкие кислоты — кислоты Льюиса, содержащие акцепторные атомы большого размера с малым положительным зарядом, с небольшой электроотрицательностью и высокой поляризуемостью. Молекулярная орбиталь мягких кислот, принимающая электроны донора, имеет высокий уровень энергии.

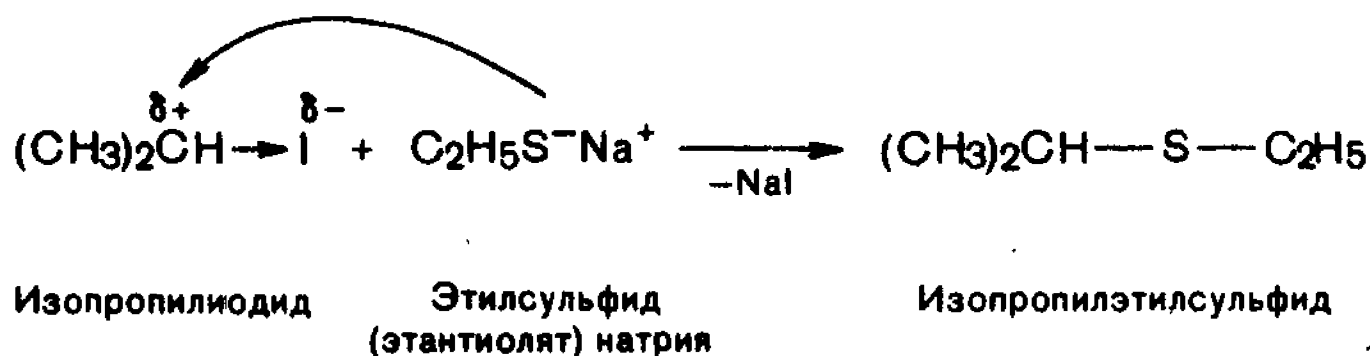
Понятия «жесткие» и «мягкие» кислоты и основания не равноценны понятиям сильные и слабые кислоты и основания. Это две независимые характеристики кислот и оснований.

Суть принципа ЖМКО состоит в том, что жесткие кислоты преимущественно реагируют с жесткими основаниями, а мягкие кислоты — с мягкими основаниями. Это выражается в бóльших скоростях соответствующих реакций и образовании более устойчивых соединений, так как взаимодействие между орбиталями с близкими энергиями эффективнее, чем между орбиталями, существенно различающимися по энергии.

Принцип ЖМКО может быть проиллюстрирован на примере двух следующих реакций. При взаимодействии этилата натрия с изопропилиодидом этоксид-ион $C_2H_5O^-$ как жесткое основание будет преимущественно реагировать с жесткой кислотой, какой является протон в β-положении. Преобладающей будет реакция отщепления (изогнутой стрелкой здесь и далее показано направление атаки реагента).



При действии этантиолятом натрия этилсульфид-ион $C_2H_5S^-$, являясь мягким основанием, будет преимущественно атаковать тетраэдрический атом углерода как более мягкую кислоту. Основным направлением реакции будет замещение иодид-иона.



Принцип ЖМКО полезен в качестве теоретической основы для понимания различных взаимодействий органических соединений.



Значения pH некоторых жидких систем организма. Нормальное функционирование живых организмов возможно только в условиях определенного постоянства pH и других параметров их внутренней среды. Это постоянство поддерживается соответствующими буферными системами.

В организме человека pH различных жидкостей варьирует в достаточно широких пределах. Например, величина pH желудочного сока близка к 1, в то время как для плазмы крови она составляет ~7,4. В табл. 4.4 приведены значения pH некоторых распространенных природных и искусственных систем, в том числе жидкостей и тканей организма человека.

Таблица 4.4. **Значения pH некоторых систем**

Система	pH	Система	pH
Жидкости и ткани организма		*Другие системы*	
Плазма крови	7,3—7,5	Морская вода	8,0
Слюна	6,5—7,0	Питьевая вода	6,5—8,0
Желудочный сок	1,0	Уксус	2,6—3,4
Кожа	5—7	Пиво	4,0—5,0
Молоко	6,6—7,4	Вина	2,8—3,8
Моча	4,8—7,5	Томатный сок	4,0—4,4
Кал	7,0—7,5	Яблочный сок	2,9—3,3
Печень	6,4—7,4	Апельсиновый сок	3,0—4,0
Поджелудочная железа	7,5—8,0	Лимонный сок	2,2—2,4
Желчь	5,5—8,5	Яйца	7,6—8,0

▲ Основные понятия и термины

Механизм реакции
Кинетически и термодинамически контролируемые реакции
Субстрат
Реагент
Реакционный центр
Радикальные реакции
Свободный радикал
Гетеролитические реакции
Электрофил
Карбокатион
Нуклеофил
Карбанион
Кислоты и основания Бренстеда
Сопряженная кислота
Сопряженное основание
n-Основания, π-основания
Кислоты и основания Льюиса
Принцип ЖМКО
Диссоциативные (мономолекулярные) процессы
Ассоциативные (бимолекулярные) процессы
Региоселективность
Хемоселективность
Стереоселективность
Статические и динамические факторы

Часть II

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ КАК ХИМИЧЕСКАЯ ОСНОВА ИХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

Глава 5

РАДИКАЛЬНЫЕ И ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ УГЛЕВОДОРОДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Углеводороды обладают наиболее простым составом среди органических соединений. Из элементов-органогенов они содержат еще только атомы водорода. Реакционная способность углеводородов зависит от степени их насыщенности.

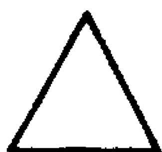
Для насыщенных углеводородов характерны реакции радикального замещения S_R, ненасыщенных — электрофильного присоединения A_E, ароматических — электрофильного замещения S_E. Эти же реакции часто свойственны производным углеводородов, т. е. соединениям других классов, содержащим углеводородные фрагменты. Поэтому в настоящей главе рассмотрены имеющие общий механизм однотипные реакции как самих углеводородов, так и их производных.

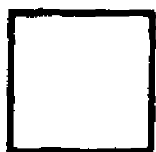
5.1. РАДИКАЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У НАСЫЩЕННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

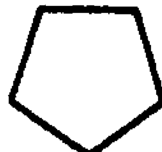
В насыщенных углеводородах алифатического (алканах) и алициклического (циклоалканах) рядов имеются только sp^3-гибридизованные атомы углерода (табл. 5.1). Для этих соединений характерны неполярные C_{sp^3}—C_{sp^3} и практически неполярные C_{sp^3}—H σ-связи, обладающие достаточной прочностью и не склонные к гетеролитическому разрыву под действием электрофильных или нуклеофильных реагентов. В результате насыщенные углеводороды инертны в большинстве гетеролитических реакций. Возможными для них остаются **радикальные процессы**, в которых участвуют обладающие высокой энергией, весьма реакционноспособные **радикальные частицы**. Аналогично ведут себя ненапряженные циклические насыщенные углеводороды, в частности циклоалканы с обычной, средней и большой величиной цикла (см. табл. 5.1).

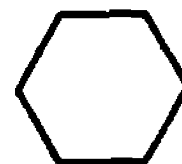
Т а б л и ц а 5.1. **Насыщенные углеводороды**

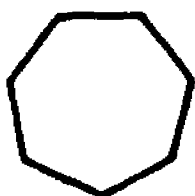
Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула или номер соединения	т. пл., °С	т. кип., °С
Алканы C_nH_{2n+2}			
Метан	CH_4	−182,5	−162
Этан	CH_3CH_3	−183	−88,5
Пропан	$CH_3CH_2CH_3$	−187	−42
Бутан	$CH_3(CH_2)_2CH_3$	−138	0
2-Метилпропан	$(CH_3)_2CHCH_3$	−159	−12
Пентан	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	−130	36
Гексан	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	−95	69
Гептан	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	−91	98,5
Октан	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	−57	126
2,2,4-Триметилпентан	$(CH_3)_3CCH_2CH(CH_3)_2$	−107	99
Нонан	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	−54	151
Декан	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	−30	174
Эйкозан	$CH_3(CH_2)_{18}CH_3$	36	
Циклоалканы C_nH_{2n}			
Малые циклы C_3 — C_4			
Циклопропан	1	−127	−33
Циклобутан	2	−80	12
Обычные циклы C_5 — C_7			
Циклопентан	3	−94	50
Циклогексан	4	6,6	81
Циклогептан	5	−12	118,5
Средние циклы C_8 — C_{11}			
Циклооктан	6	14	149
Высшие циклы $>C_{11}$			
Циклододекан	7	61	

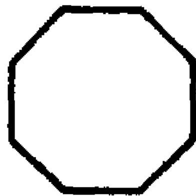

1


2


3


4


5


6


7

Существуют три общих пути генерирования радикальных частиц: расщепление ковалентной связи за счет тепловой энергии (термолиз); расщепление связи при помощи лучистой энергии (фотолиз) и образование радикалов в окислительно-восстановительных процессах.

При сильном нагревании (500 °С и выше) тепловой энергии оказывается достаточно для разрыва прочных С—С и С—Н связей. Поэтому большинство процессов при высоких температурах (пиролиз, крекинг) протекает по радикальному механизму.

Облучение видимым или ультрафиолетовым светом часто используется для избирательного (селективного) расщепления относительно слабых связей. Образующиеся при этом радикальные частицы выступают в качестве инициаторов последующих превращений.

5.1.1. Галогенирование

Типичным примером может служить галогенирование насыщенных углеводородов при облучении. Это реакция радикального замещения S_R, лежащая в основе одного из способов получения галогенопроизводных углеводородов, нашедших широкое применение в органическом синтезе и медицинской практике. Процесс протекает по свободнорадикальному механизму. Рассмотрим его подробнее на примере монохлорирования метана.



$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} CH_3Cl + HCl$$

Хлорметан

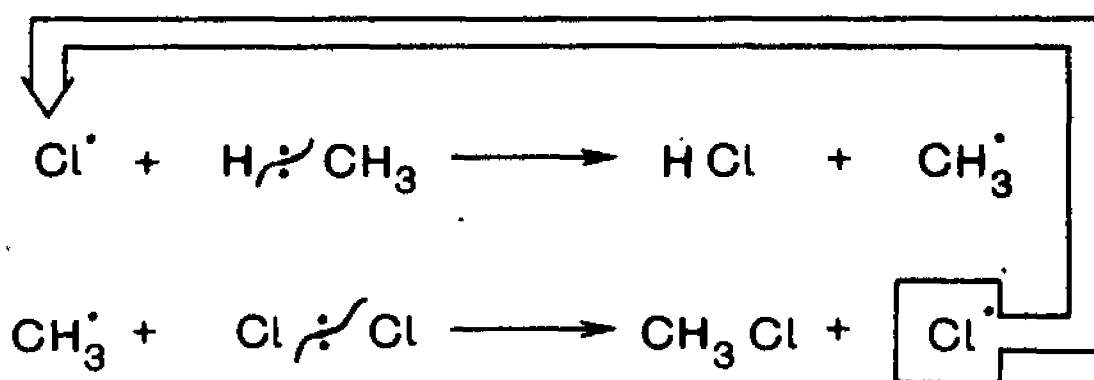
Приведенное уравнение отражает итог процесса, включающего несколько стадий.

Инициирование. Под действием УФ-света происходит гомолиз молекулы хлора с образованием радикалов хлора (атомарного хлора).



$$Cl - Cl \xrightarrow{h\nu} 2\,Cl^{\bullet}$$

Рост цепи. Атом хлора атакует молекулу метана. Связь С—Н в данной молекуле разрывается гомолитически. При этом образуется метильный радикал $CH_3^{\bullet}$, далее реагирующий с молекулой хлора с образованием хлорметана и атома хлора, который продолжает процесс.



$$Cl^{\bullet} + H - CH_3 \longrightarrow HCl + CH_3^{\bullet}$$

$$CH_3^{\bullet} + Cl - Cl \longrightarrow CH_3Cl + Cl^{\bullet}$$

Такого рода процессы называют цепными, поскольку образовавшийся первоначально один радикал хлора может инициировать хлорирование многих молекул метана.

Центральную роль в стадии роста цепи играет метильный радикал $CH_3^{\bullet}$ — простейший органический свободный радикал. Он имеет практически плоское строение и чрезвычайно реакционноспособен. Его электронное строение представлено на рис. 4.4. Высокая реакционная способность органических свободных радикалов объясняется стремлением достроить внешний электронный уровень до устойчивого октета.

Обрыв цепи. Цепной процесс может завершиться в результате ряда реакций.



$$Cl^{\bullet} + Cl^{\bullet} \rightarrow Cl_2;\ CH_3^{\bullet} + CH_3^{\bullet} \rightarrow CH_3CH_3;\ CH_3^{\bullet} + Cl^{\bullet} \rightarrow CH_3Cl$$

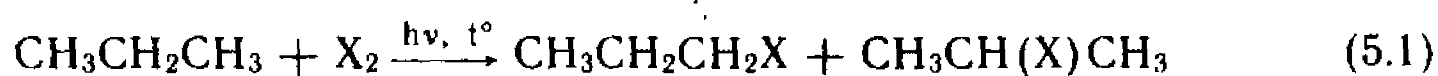
Отметим, что на стадии роста цепи происходит отрыв атома водорода от метана с образованием хлороводорода и метильного радикала, а не атака по атому углерода, приводящая к хлорметану и радикалу водорода.



Это обусловлено, прежде всего, большей пространственной доступностью одновалентного атома водорода по сравнению с экранированным четырьмя заместителями атомом углерода.

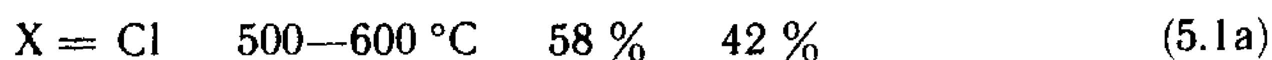
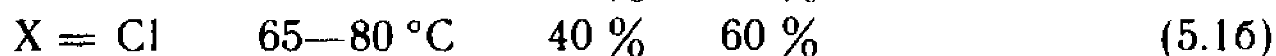
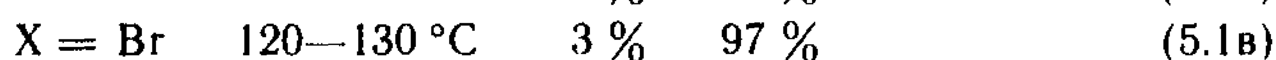
Галогенирование алканов, содержащих неэквивалентные атомы водорода, приводит к смесям изомерных продуктов замещения. Соотношение между ними зависит от условий реакции, природы реагента и субстрата. В качестве примера рассмотрим моногалогенирование пропана (уравнение 5.1). Для краткости первичными, вторичными и третичными будут далее называться атомы водорода, связанные соответственно с первичным, вторичным или третичным атомами углерода.

Если бы замещение первичных и вторичных атомов водорода в молекуле пропана было равновероятным, то продукты реакции — 1-галогенпропан и 2-галогенпропан — должны были бы образоваться в статистическом соотношении, т. е. 3:1. Близкое к этому соотношение продуктов действительно наблюдается при хлорировании пропана в жестких условиях. При высокой температуре радикал хлора настолько активен, что действует неизбирательно, отрывая атом водорода от любой С—Н связи (уравнение 5.1 а).



$$CH_3CH_2CH_3 + X_2 \xrightarrow{h\nu,\ t^{\circ}} CH_3CH_2CH_2X + CH_3CH(X)CH_3 \qquad (5.1)$$

Пропан — 1-Галогенпропан — 2-Галогенпропан

X = Cl	500—600 °C	58 %	42 %	(5.1а)
X = Cl	65—80 °C	40 %	60 %	(5.1б)
X = Br	120—130 °C	3 %	97 %	(5.1в)

При хлорировании в более мягких условиях образуется уже больше 2-хлорпропана, чем 1-хлорпропана, несмотря на наличие в молекуле пропана меньшего количества вторичных атомов водорода, чем первичных (уравнение 5.1 б).

Еще бо́льшую избирательность (селективность) проявляет менее реакционноспособный радикал брома. Так, при бромировании пропана в относительно мягких условиях (уравнение 5.1 в) получается практически только 2-бромпропан, т. е. реакция протекает с высокой региоселективностью (см. 4.2).

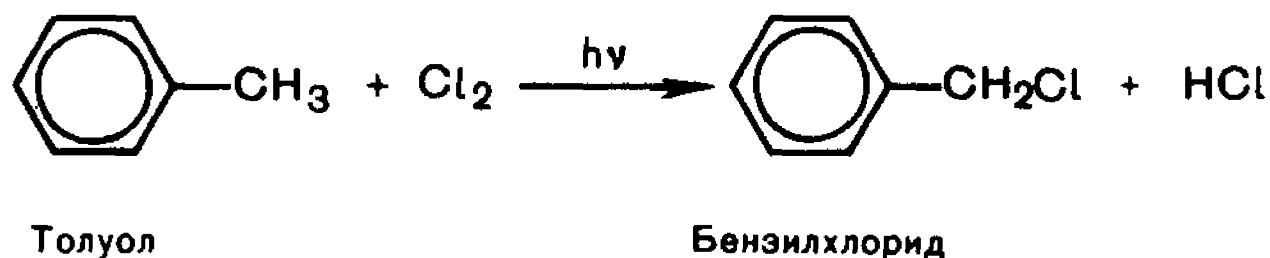
Таким образом, в пропане преимущественной радикальной атаке подвергаются не первичные, а вторичные атомы водорода. Еще легче проходят реакции замещения в углеводородах с третичными C—H связями.



Это связывают с величиной энергии разрыва C—H связи, которая соответственно составляет 406, 393,5 и 381 кДж/моль. Поэтому третичные радикалы будут генерироваться легче вторичных, а вторичные легче первичных. В результате соотношение между продуктами моногалогенирования будет отклоняться от статистического при расчете на одну C—H связь в сторону увеличения содержания вторичного и еще более третичного галогенидов.

Особенно легко разрыв C—H связи происходит в случае образования органических радикалов, стабилизированных путем делокализации неспаренного электрона в сопряженной системе, например радикалов аллильного —CH=CH—CH$^•$— и бензильного $C_6H_5CH^•$— типов (см. 2.3.1; 4.3).

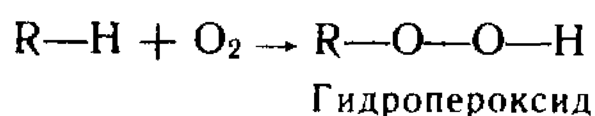
Легкостью промежуточного образования бензильных радикалов объясняется способность толуола в мягких условиях галогенироваться по метильной группе.



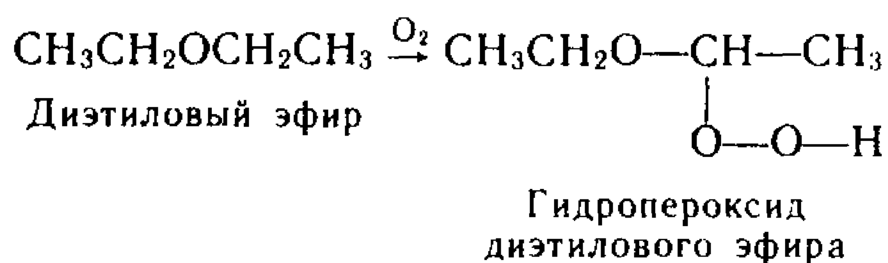
5.1.2. Окисление кислородом

Один из важнейших радикальных процессов — взаимодействие органических соединений с молекулярным кислородом. Молекула кислорода представляет собой бирадикал $\dot{O}$—$\dot{O}$ и может

реагировать с соединениями, содержащими С—Н связи, по радикальному механизму с образованием гидропероксидов или продуктов их дальнейших превращений.

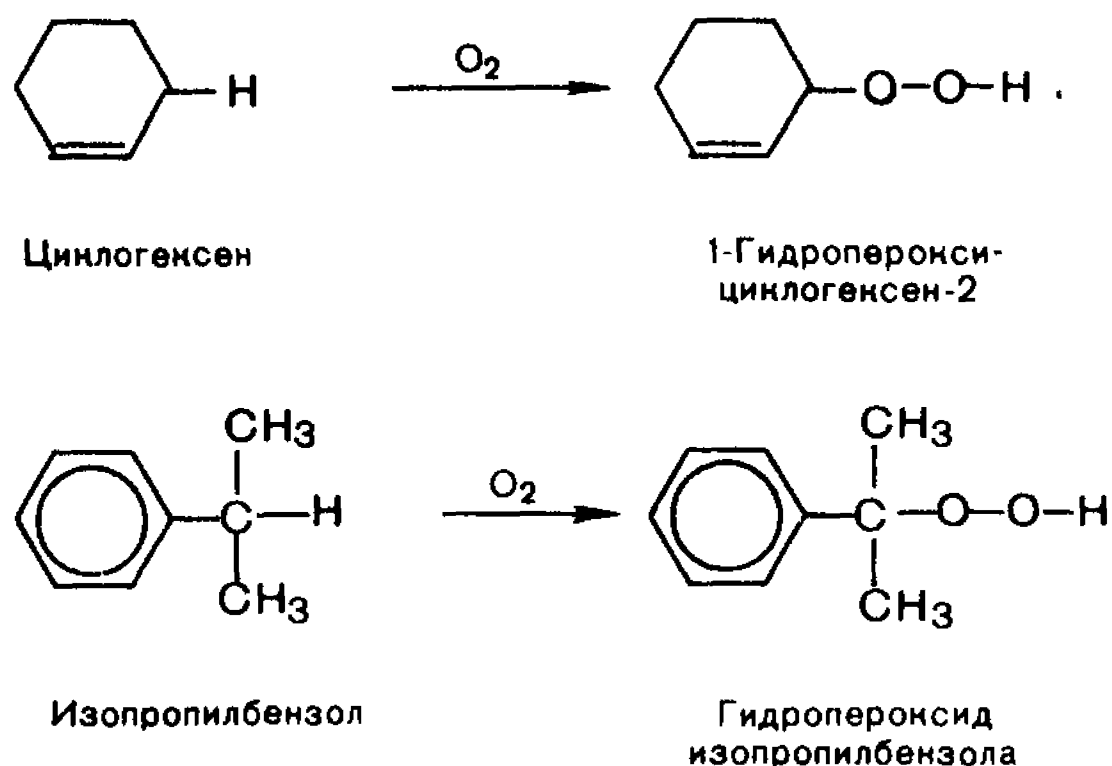


Если такая реакция проходит под действием атмосферного кислорода, то она называется автоокислением. Пример автоокисления — образование гидропероксидов при стоянии на свету и воздухе простых эфиров, в частности широко применяемого в медицинской практике диэтилового (серного) эфира. При этом кислород атакует в молекуле диэтилового эфира прежде всего вторичные С—Н связи.



Гидропероксиды и пероксиды способны легко взрываться. Поэтому перед употреблением эфира следует убедиться в отсутствии в нем гидропероксидов (проба с раствором иодида калия в разбавленной уксусной кислоте: появление желтой окраски свидетельствует о наличии гидропероксидов).

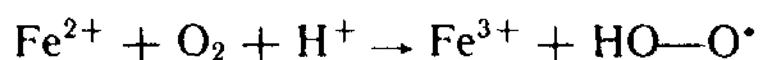
В реакциях с кислородом, как и при галогенировании, активны аллильные, бензильные и третичные атомы водорода. Примером может служить образование гидропероксидов из циклогексена и изопропилбензола (одна из стадий промышленного получения фенола и ацетона).



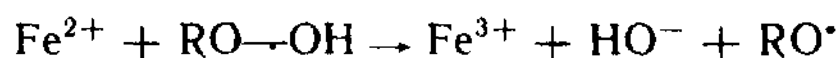
Следствием автоокисления часто бывает порча пищевых продуктов при хранении.

Окисление органических соединений кислородом может проис-

ходить и в условиях организма. К таким процессам относится пероксидное окисление липидов (см. 14.1.4). Для протекания этих реакций важно начальное появление в системе свободных радикалов, которые могут возникать, в частности за счет взаимодействия ионов металлов переменной валентности (Fe^{2+} и др.) либо с молекулярным кислородом, либо с гидропероксидами.



$$Fe^{2+} + O_2 + H^+ \rightarrow Fe^{3+} + HO{-}O^{\bullet}$$



$$Fe^{2+} + RO{-}OH \rightarrow Fe^{3+} + HO^- + RO^{\bullet}$$

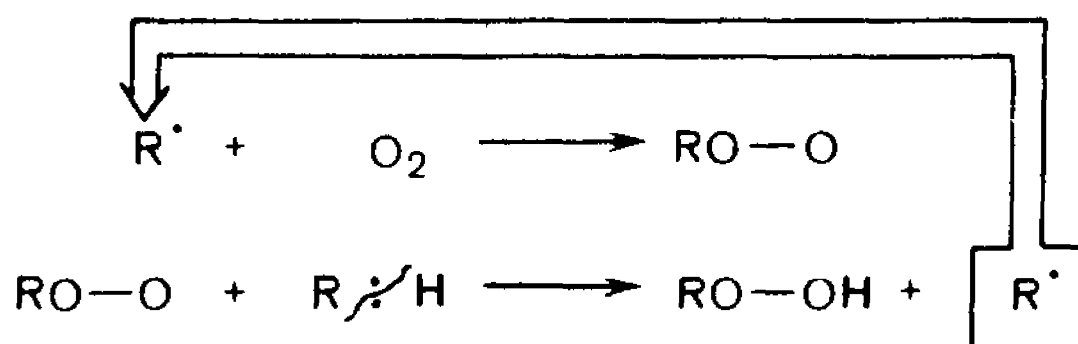
Далее с участием образовавшихся радикальных частиц (обозначим их $X^{\bullet}$) следуют обычные стадии цепного процесса:

1) инициирование



$$R{-}H + X^{\bullet} \longrightarrow HX + R^{\bullet}$$

2) рост цепи



$$R^{\bullet} + O_2 \longrightarrow RO{-}O$$

$$RO{-}O + R{-}H \longrightarrow RO{-}OH + R^{\bullet}$$

3) обрыв цепи (один из возможных путей)



$$R^{\bullet} + RO{-}O^{\bullet} \rightarrow RO{-}OR$$

Образующиеся in vivo пероксидные радикалы $RO{-}O^{\bullet}$ сравнительно малоактивны. Поэтому они реагируют довольно избирательно, атакуя, например, лишь С—Н связи в аллильном фрагменте и О—Н связи в некоторых фенолах. В последнем случае образуются малоактивные радикалы, не способные вступать в реакцию с новой молекулой RH, и цепной процесс прерывается.



$$ArOH + RO{-}O^{\bullet} \rightarrow ArO^{\bullet} + RO{-}OH$$

Поэтому фенолы, в частности α-токоферол, играют в пероксидном окислении роль *антиоксидантов* (см. 14.2.2).

Большой вклад в изучение радикальных реакций внесли А. Н. Бах и Н. Н. Семенов.

Алексей Николаевич Бах (1856—1946) — академик, Герой Социалистического Труда, видный революционный деятель, основатель школы советских биохимиков. Разработал теорию пероксидного окисления, имеющую важное значение в развитии представлений о химизме дыхания.

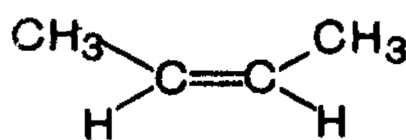
Николай Николаевич Семенов (1896—1986) — академик, Герой Социалистического Труда. Открыл разветвленные цепные реакции. За разработку теоретических основ цепных радикальных реакций удостоен Нобелевской премии (1956).

5.2. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ К НЕНАСЫЩЕННЫМ СОЕДИНЕНИЯМ

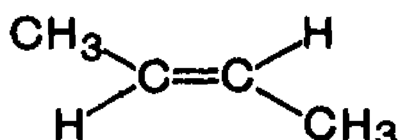
Ненасыщенные углеводороды — алкены, циклоалкены, алкадиены и алкины (табл. 5.2) — проявляют способность к **реакциям присоединения**, так как содержат двойные или тройные связи. Более важной in vivo является двойная связь. Возникновение

Таблица 5.2. **Ненасыщенные углеводороды**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула или номер соединения	т. пл., °С	т. кип., °С
Алкены C_nH_{2n}			
Этилен	$CH_2{=}CH_2$	−169	−104
Пропен (пропилен)	$CH_2{=}CHCH_3$	−185	−48
Бутен-1	$CH_2{=}CHCH_2CH_3$	−185	−6,5
цис-Бутен-2	1	−139	4
транс-Бутен-2	2	−106	1
2-Метилпропен (изобутилен)	$CH_2{=}C(CH_3)_2$	−141	−7
Пентен	$CH_2{=}CH(CH_2)_2CH_3$	−165	30
Гексен-1	$CH_2{=}CH(CH_2)_3CH_3$	−140	63,5
Алкадиены C_nH_{2n-2}			
с кумулированными двойными связями			
Аллен	$CH_2{=}C{=}CH_2$	−136	−34,5
с сопряженными двойными связями			
Бутадиен-1,3 (дивинил)	$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$	−109	−4,5
2-Метилбутадиен-1,3 (изопрен)	$CH_2{=}C(CH_3)CH{=}CH_2$	−146	34
Алкины C_nH_{2n-2}			
Ацетилен	$HC{\equiv}CH$	−82	−75
Пропин (метилацетилен)	$HC{\equiv}CCH_3$	−101,5	−22
Циклоалкены			
Циклопентен	3	−93	46
Циклопентадиен-1,3	4	−85	42
Циклогексен	5	−104	83

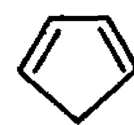


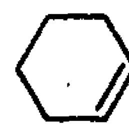
1



2


3


4

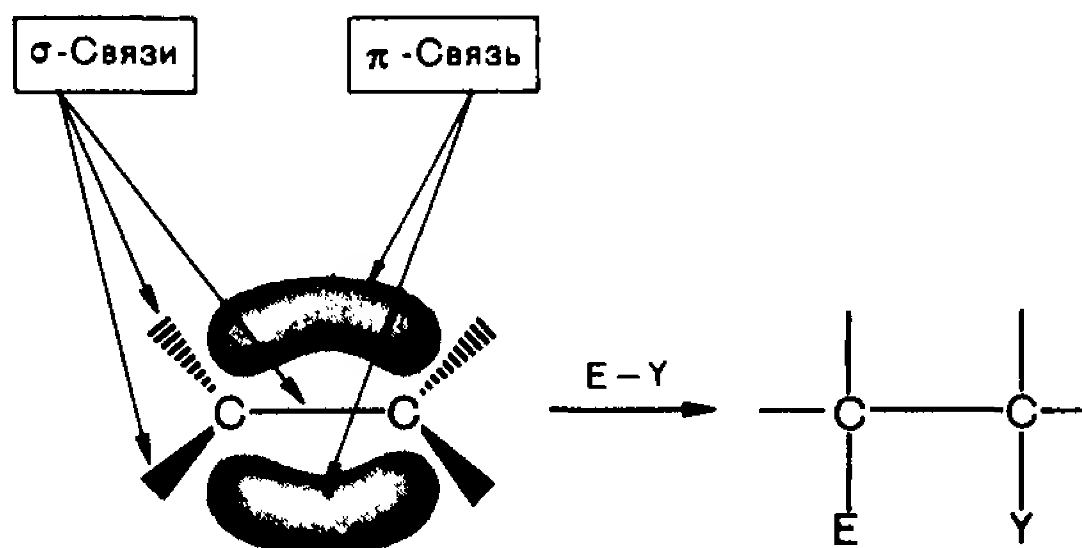

5

Алкен	Реагент	Продукт	Вид реакции
$>C=C<$	$+\ H_2$	$\xrightarrow{Pd}$ $-\underset{H}{\overset{\vert}{C}}-\underset{H}{\overset{\vert}{C}}-$	Гидрирование (восстановление)
$>C=C<$	$+\ Cl_2$	$\longrightarrow$ $-\underset{Cl}{\overset{\vert}{C}}-\underset{Cl}{\overset{\vert}{C}}-$	Галогенирование (хлорирование)
$>C=C<$	$+\ HCl$	$\longrightarrow$ $-\underset{H}{\overset{\vert}{C}}-\underset{Cl}{\overset{\vert}{C}}-$	Гидрогалогенирование (гидрохлорирование)
$>C=C<$	$+\ H_2O$	$\xrightarrow{H^+}$ $-\underset{H}{\overset{\vert}{C}}-\underset{OH}{\overset{\vert}{C}}-$	Гидратация

Рис. 5.1. Реакции присоединения к алкенам.

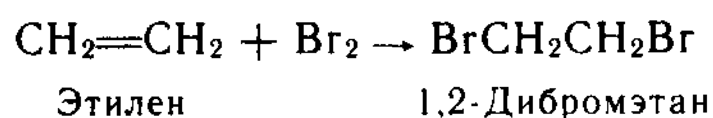
двойной связи и ее превращения характерны для многих биохимических процессов. В связи с этим большинство реакций будет рассмотрено на примере соединений с двойной связью. Типичные примеры реакций присоединения к алкенам приведены на рис. 5.1.

За счет электронов π-связи в молекулах алкенов имеется область повышенной электронной плотности (см. 2.2). Поэтому они представляют собой нуклеофилы и, следовательно, склонны подвергаться атаке электрофильным реагентом.

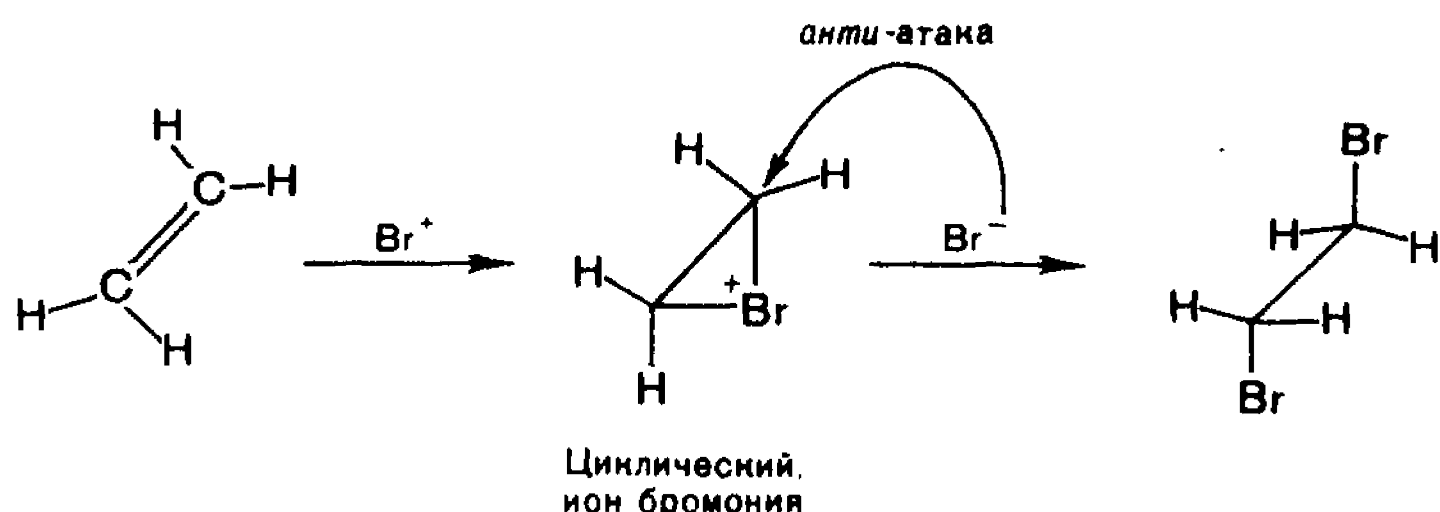


5.2.1. Присоединение к алкенам и циклоалкенам

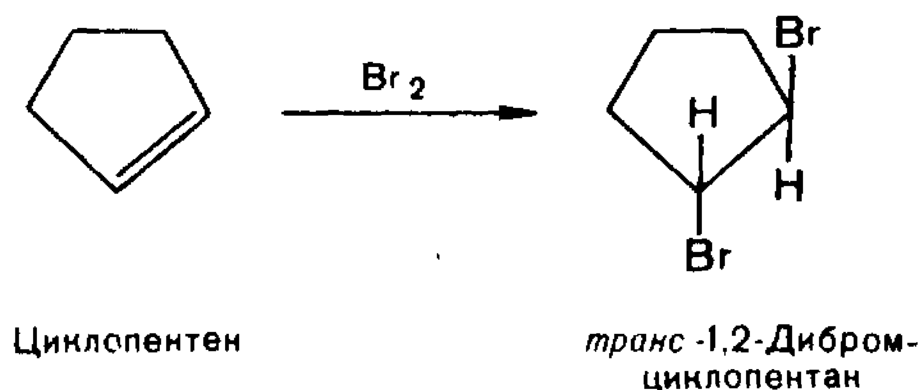
Галогенирование. Алкены в обычных условиях легко присоединяют галогены. Например, быстрое обесцвечивание бромной воды без выделения бромоводорода служит качественной пробой на наличие двойной связи



Еще легче проходит присоединение хлора. Эти реакции протекают по механизму электрофильного присоединения A_E. В молекуле галогена происходит гетеролитический разрыв связи. Образующийся катион брома атакует затем молекулу алкена. Имеются прямые доказательства образования в качестве промежуточной частицы галогенониевого иона.

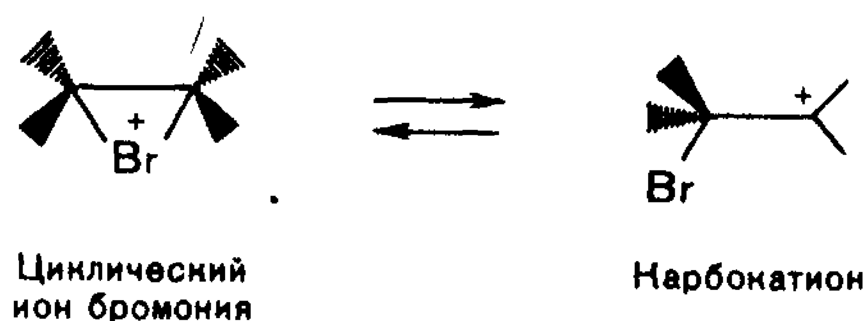


Нуклеофильная атака галогенониевого иона галогенид-ионом происходит со стороны, противоположной по отношению к уже имеющемуся в галогенониевом ионе атому галогена (*анти*-присоединение). Например, бромирование циклопентена протекает стереоселективно (см. 4.2) и приводит к *транс*-1,2-дибромциклопентану.



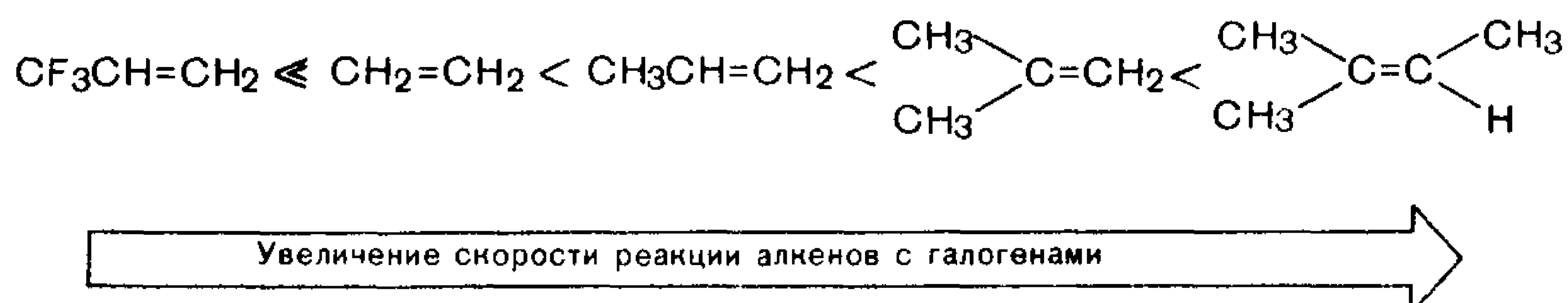
Получение *транс*-изомера свидетельствует об *анти*-присоединении и служит доказательством протекания процесса в несколько стадий. При синхронном присоединении недиссоциированной молекулы галогена атомы галогена должны были бы атаковать π-связь с одной стороны (*син*-присоединение, от греч. *син* — вместе), что приводило бы к *цис*-1,2-дибромциклопентану.

В некоторых реакциях алкенов с галогенами наблюдается одновременное образование продуктов как *анти*-, так и *син*-присоединения. Одной из причин этого может быть равновесие между галогенониевым ионом и карбокатионом.



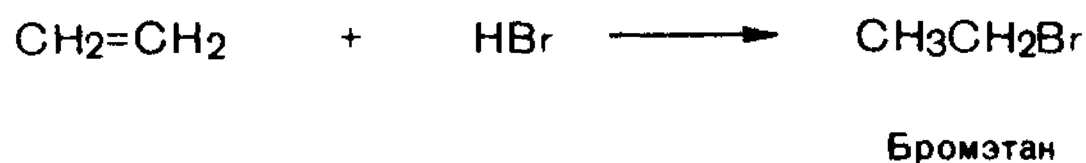
В карбокатионе несущий положительный заряд sp^2-гибридизованный атом углерода имеет плоское строение (см. 2.1.2) и поэтому атакуется галогенид-ионом с обеих сторон плоскости, что приводит к потере стереоселективности реакции.

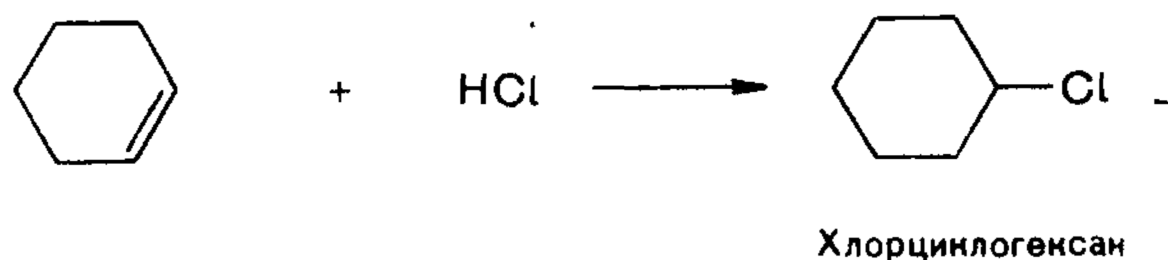
Скорость присоединения галогенов к алкенам существенно зависит от строения алкена. При введении в алкен метильных заместителей за счет их $+I$-эффекта увеличивается электронная плотность между атомами углерода, связанными двойной связью, и скорость реакции возрастает. Напротив, трифторметильная группа CF_3 вследствие отрицательного индуктивного эффекта понижает электронную плотность в алкене и тем самым затрудняет электрофильную атаку.



Присоединение галогеноводородов и родственных соединений. Алкены и циклоалкены в достаточно мягких условиях взаимодействуют с соединениями общего вида НХ, способными к диссоциации на H^+ и X^-. К ним относятся галогеноводороды, серная кислота, вода (в присутствии минеральных кислот). Эту реакцию можно рассматривать как кислотно-основное взаимодействие, в котором ненасыщенное соединение выступает в роли основания, а реагент — как кислота Бренстеда.

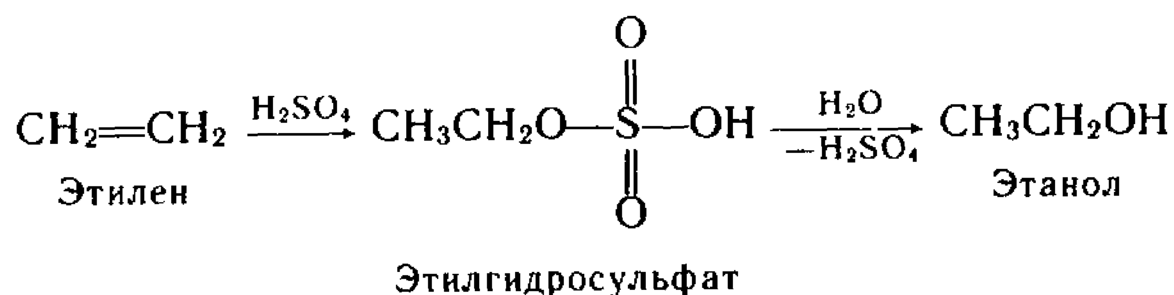
В случае галогеноводородов образуются галогенопроизводные алканов и циклоалканов.



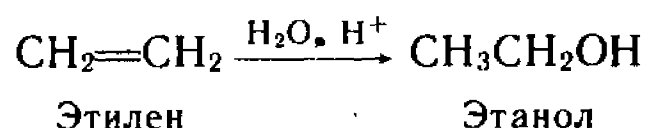


Легкость присоединения определяется силой кислоты. Так, реакционная способность галогеноводородов возрастает в ряду: $HF < HCl < HBr < HI$ (см. табл. 4.1).

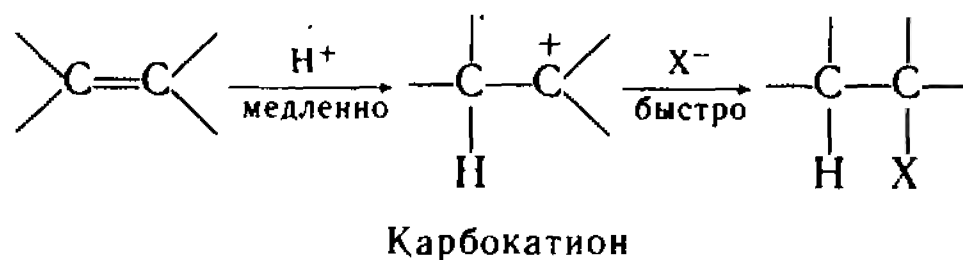
Алкены в реакции с концентрированной серной кислотой образуют гидросульфаты, в результате гидролиза которых получают спирты.



Гидратация. Без катализатора алкены не присоединяют воду. Гидратация двойной связи, однако, легко осуществима в присутствии каталитических количеств сильных кислот — серной, азотной и др. Этот процесс служит общим способом получения спиртов.

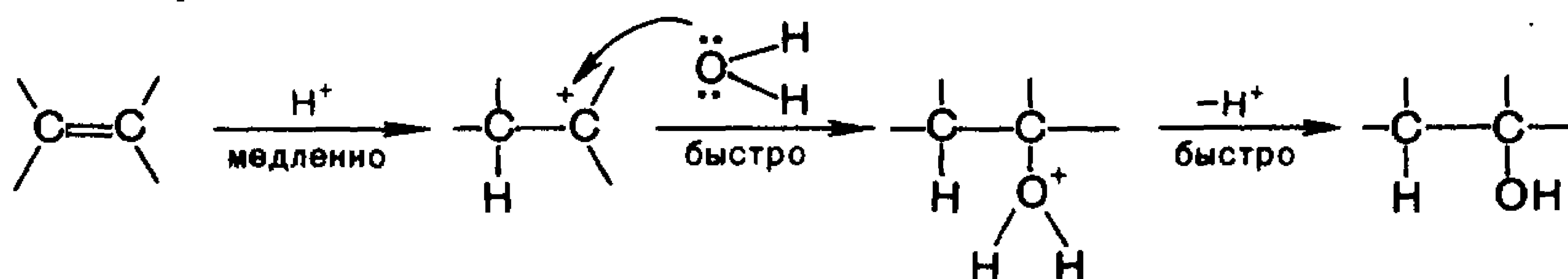


Механизм реакции. Присоединение к алкенам галогеноводородов и родственных соединений протекает по гетеролитическому электрофильному механизму A_E. Электрофильной частицей в данном процессе служит простейший электрофил — протон H^+. В реакции выделяют две основные стадии: 1) электрофильная атака протоном алкена с образованием карбокатиона — медленная стадия, определяющая скорость процесса в целом; 2) атака образовавшегося карбокатиона нуклеофилом X^-, приводящая к конечному продукту (быстрая стадия).



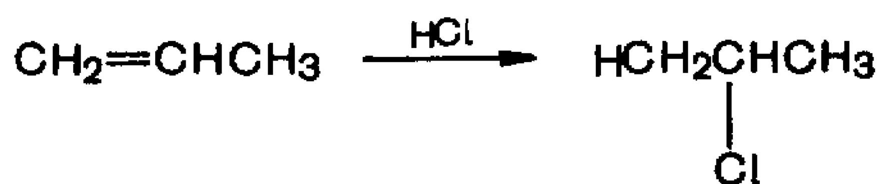
Карбокатион

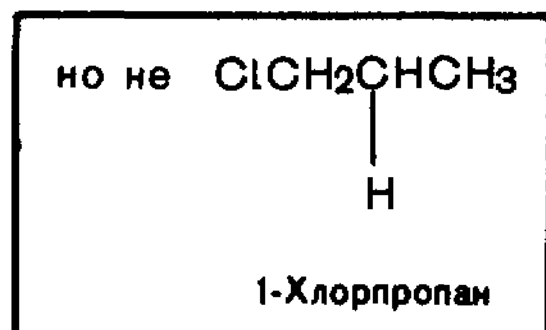
При гидратации алкенов в условиях кислотного катализа за двумя этими стадиями следует третья — быстрая стадия отщепления протона.



В случае несимметричных алкенов образуется, как правило, один из двух возможных структурных изомеров, т. е. реакция протекает региоселективно (см. 4.2). В. В. Марковников (1869) сформулировал закономерность, определяющую направление присоединения, которая вошла в мировую химию под названием **правила Марковникова.**

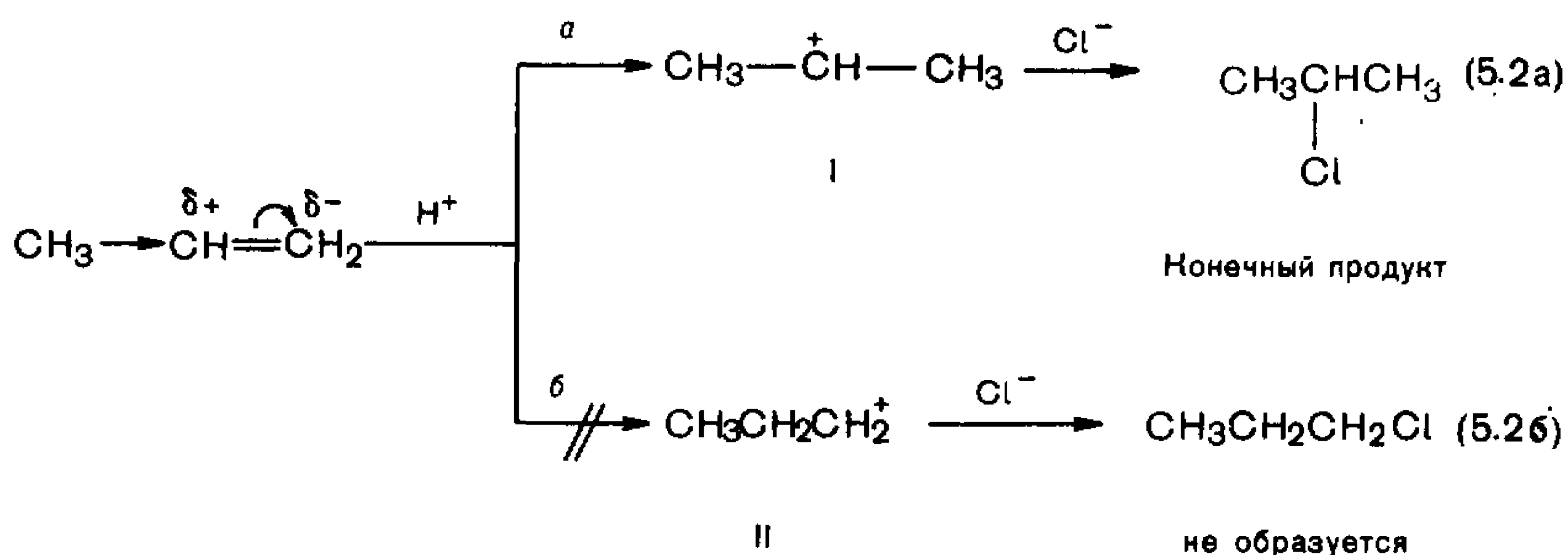
● При взаимодействии реагентов типа НХ с несимметричными алкенами водород присоединяется к наиболее гидрогенизированному атому углерода двойной связи, т. е. атому углерода, содержащему большее число атомов водорода.





Владимир Васильевич Марковников (1837—1904) окончил Казанский университет, ученик А. М. Бутлерова. Его докторская диссертация «Материалы по вопросу о взаимном влиянии атомов в химических соединениях» (1869) имела большое значение для дальнейшего развития теории строения. С 1873 г. В. В. Марковников — профессор Московского университета, где он читал лекции по органической химии на медицинском факультете.

С учетом статического и динамического факторов (см. 4.3) данный результат может быть объяснен следующим образом. Метильная группа, связанная с sp^2-гибридизованным атомом углерода двойной связи, проявляет $+I$-эффект, т. е. является электронодонором. В результате в молекуле пропилена между связанными двойной связью атомами углерода электронная плотность повышена, а π-связь поляризована. Это выражается в появлении частичных зарядов: на атоме углерода метиленовой группы $=CH_2$ возникают частичный отрицательный, а на атоме углерода метеновой группы $=CH—$ частичный положительный заряды. Таким образом, распределение электронной плотности в нереагирующей молекуле пропена, т. е. статический фактор, благоприятствует электрофильной атаке по концевой метиленовой группе (уравнение 5.2 а), что приводит к вторичному карбокатиону I. При атаке по метеновому атому углерода должен был бы образоваться первичный карбокатион II (уравнение 5.2 б).



Относительная устойчивость изомерных карбокатионов I и II определяется возможностью частичной делокализации заряда в каждом из них. Алкильные группы за счет $+I$-эффекта способны уменьшать положительный заряд у соседнего атома углерода (см. 4.3). Во вторичном карбокатионе I этих групп больше, чем в первичном карбокатионе II, и, следовательно, его образование более выгодно. Таким образом, и оценка относительной устой-

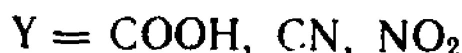
чивости промежуточных частиц, т. е. динамический фактор, говорит в пользу реакции (5.2 а).

В рассмотренном примере оба фактора, статический и динамический, действуют согласованно. При несогласованном действии статического и динамического факторов последний играет решающую роль. Таким образом, в современной интерпретации региоселективность электрофильных реакций ненасыщенных соединений может быть определена следующим образом.

● Направление присоединения реагентов типа HX к несимметричным алкенам определяется относительной устойчивостью промежуточно образующихся карбокатионов.

Особенности присоединения к производным алкенов. Классическое правило Марковникова можно без оговорок применять только к самим алкенам. В случае производных алкенов необходимо, учитывая механизм реакции, оценивать относительную стабильность изомерных интермедиатов. Так, при присоединении реагентов типа HX к алкенам с электроноакцепторными группами нуклеофил всегда оказывается у β-углеродного атома.

$$\overset{\beta}{C}{=}\overset{\alpha}{C}{-}Y \xrightarrow{HX} -\underset{X}{\underset{|}{C}}-\underset{H}{\underset{|}{C}}-Y$$



Это можно объяснить дестабилизацией карбокатиона с положительным зарядом на α-углеродном атоме за счет частичного положительного заряда связанного с ним атома, принадлежащего группе Y.

Например, при гидратации α, β-ненасыщенных карбоновых кислот в кислой среде образуются β-гидроксикарбоновые кислоты.

Одноименные заряды на соседних атомах

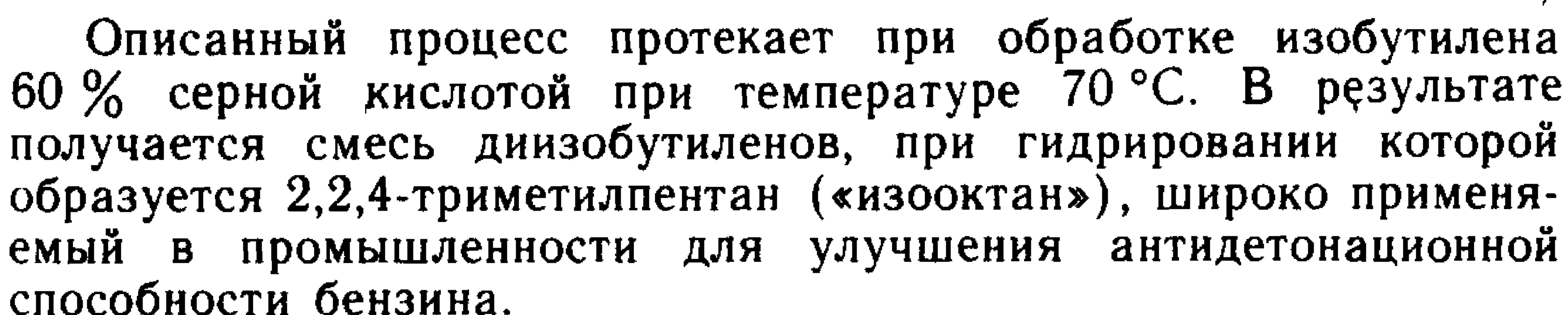
$$R\overset{\beta}{C}H{=}\overset{\alpha}{C}H{-}C{\lesssim}^{O}_{OH} \xrightarrow{H^+} \begin{cases} \not\to R\,CH_2\overset{+}{C}H{-}\overset{\delta+}{C}{\lesssim}^{O}_{OH} \\ \to R\,\overset{+}{C}HCH_2\overset{\delta+}{C}{\lesssim}^{O}_{OH} \xrightarrow[-H^+]{H_2O} R\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2COOH \end{cases}$$

R-алкил, арил


β-Гидроксикарбоновая кислота

Гидратация α, β-ненасыщенных кислот in vivo (R — радикал жирной кислоты) также приводит к β-гидроксикарбоновым кислотам. Эта реакция является частью процесса β-окисления жирных кислот в организме (см. 14.1.4).

Присоединение карбокатионов к алкенам. Карбокатион, образующийся из алкена в присутствии минеральной кислоты, может выступать в роли электрофила по отношению к другой молекуле алкена. Образовавшийся «димерный карбокатион» стабилизируется путем выброса протона, что приводит к продуктам димеризации алкена.



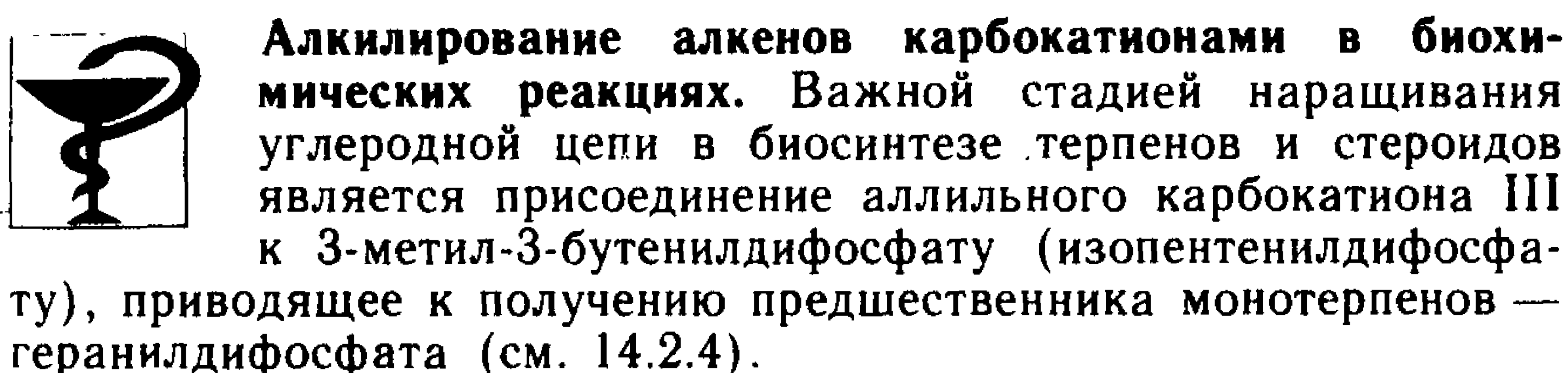
$$(CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow{H^+} (CH_3)_2\overset{+}{C}{-}CH_3 \xrightarrow{CH_2=C(CH_3)_2} (CH_3)_3C{-}CH_2{-}\overset{+}{C}(CH_3)_2 \rightarrow$$

Изобутилен «Димерный карбокатион»

$$\xrightarrow[-H^+]{} (CH_3)_3CCH_2C(CH_3){=}CH_2 + (CH_3)_3CCH{=}C(CH_3)_2$$

Диизобутилены

Описанный процесс протекает при обработке изобутилена 60 % серной кислотой при температуре 70 °C. В результате получается смесь диизобутиленов, при гидрировании которой образуется 2,2,4-триметилпентан («изооктан»), широко применяемый в промышленности для улучшения антидетонационной способности бензина.



Алкилирование алкенов карбокатионами в биохимических реакциях. Важной стадией наращивания углеродной цепи в биосинтезе терпенов и стероидов является присоединение аллильного карбокатиона III к 3-метил-3-бутенилдифосфату (изопентенилдифосфату), приводящее к получению предшественника монотерпенов — геранилдифосфата (см. 14.2.4).

$$(CH_3)_2C{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2 + CH_2{=}C(CH_3){-}CH_2CH_2OP_2O_6H_3 \longrightarrow$$

3-Метил-3-бутенилдифосфат (изопентенилдифосфат)

$$\longrightarrow (CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2\overset{+}{C}(CH_3)CH_2CH_2OP_2O_6H_3 \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[-H^+]{} (CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3){=}CHCH_2OP_2O_6H_3$$



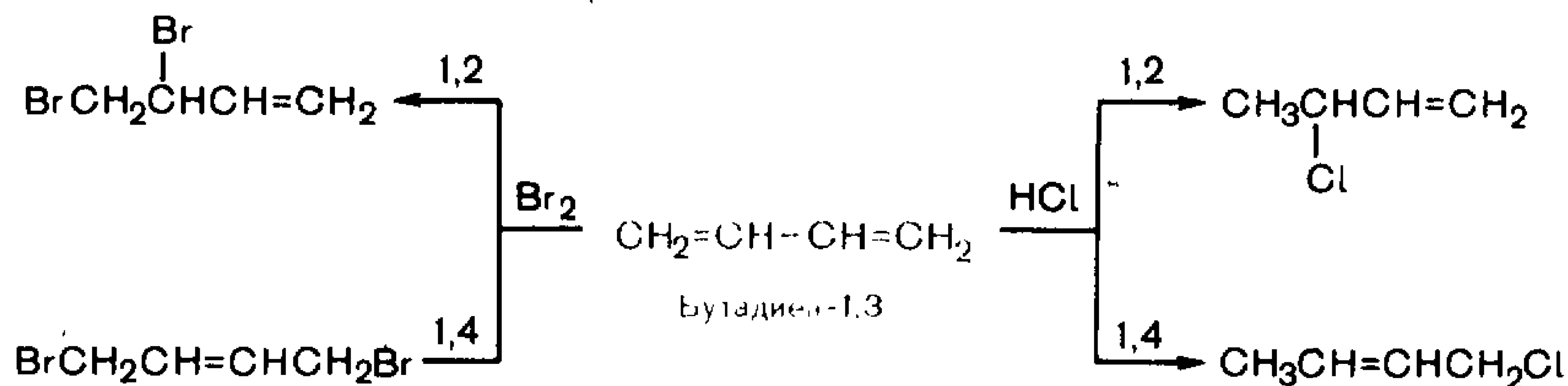
Геранилдифосфат

5.2.2. Присоединение к диенам, алкинам и малым циклам

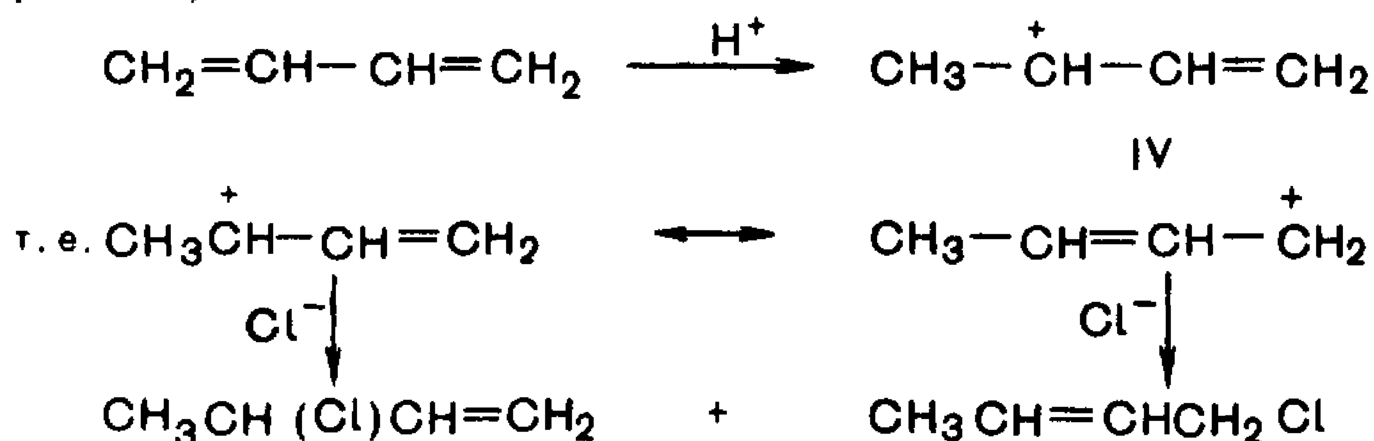
Диеновые углеводороды в зависимости от взаимного расположения двойных связей делятся на диены с кумулированными, сопряженными и изолированными кратными связями (см. табл. 5.2). Кумулированные диены, простейшим представителем которых служит аллен $CH_2{=}C{=}CH_2$, относятся к достаточно редкому типу соединений с расположением двух двойных связей у одного атома углерода. В диенах с изолированными двойными связями каждая из них ведет себя подобно двойной связи в обычных алкенах.

Сопряженные диены обладают большей термодинамической стабильностью по сравнению с другими диенами (см. 2.3.1), поэтому двойные связи в диенах стремятся занять сопряженное (чередующееся) положение.

Для сопряженных диенов характерна способность образовывать в реакциях присоединения наряду с обычными 1,2-аддуктами продукты 1,4-присоединения. Соотношение между ними в значительной степени зависит от условий эксперимента.



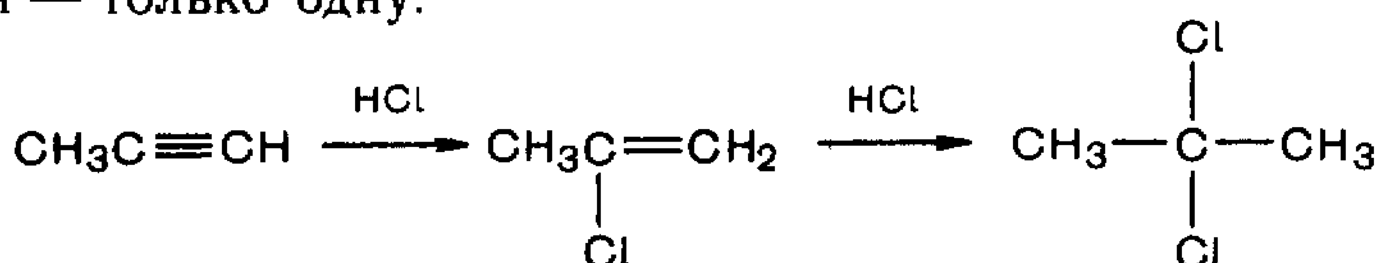
Особенность гетеролитического ступенчатого механизма этих реакций — образование достаточно стабильных карбокатионов, имеющих мезомерное строение (см. 2.3.1). Например, в реакции с участием хлороводорода атака протоном по атому углерода метиленовой группы приводит к карбокатиону аллильного типа IV, положительный заряд в котором рассредоточен между двумя атомами углерода за счет участия π-электронов соседней двойной связи (*p*, π-сопряжение).



В результате последующей атаки хлорид-ионом мезомерного карбокатиона IV в соответствии с двумя его граничными структурами получаются два изомерных продукта. Еще одним примером 1,4-присоединения к сопряженным диенам служит реакция диенового синтеза (см. 4.2, уравнение 4.6).

Алкины (см. табл. 5.2) также активны в реакциях электрофильного присоединения. Механизм этих реакций в основном аналогичен механизмам соответствующих реакций алкенов, однако алкин в зависимости от условий может присоединить

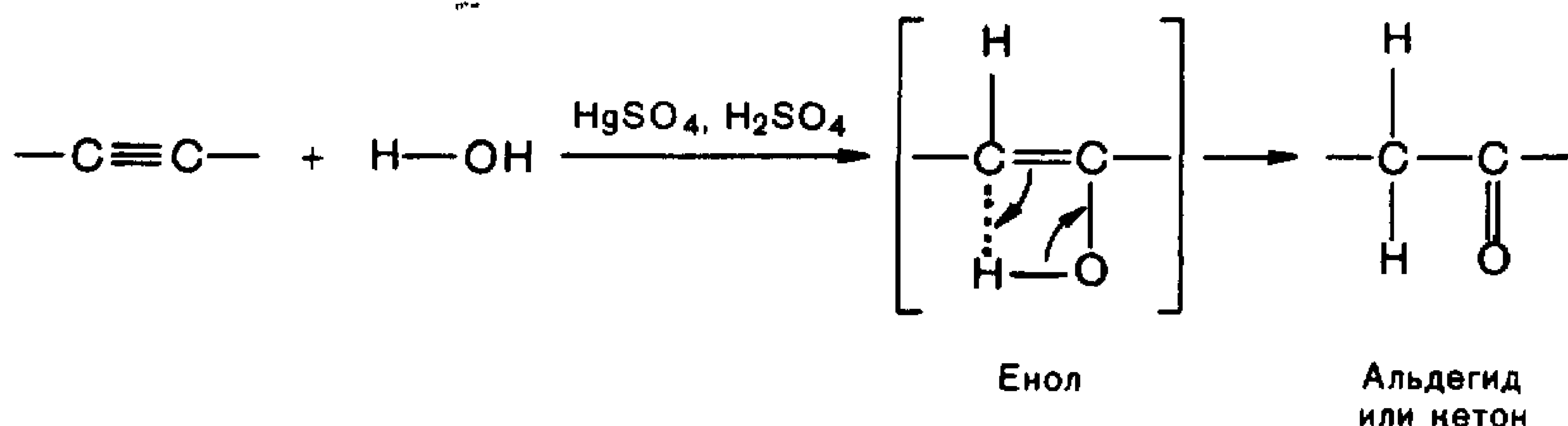
одну или две молекулы электрофильного реагента, тогда как алкен — только одну.



Метилацетилен 2-Хлорпропен-1 2,2-Дихлорпропан

Соблюдение правила Марковникова

Аналогично протекает и гидратация алкинов. Она проходит в среде разбавленной серной кислоты в присутствии катализаторов, например сульфата ртути(II) [Кучеров М. Г., 1881]. Предполагается, что на первой стадии процесса (как результат присоединения воды по правилу Марковникова) образуются неустойчивые виниловые спирты, так называемые е н о л ы, которые быстро изомеризуются в альдегиды или кетоны.

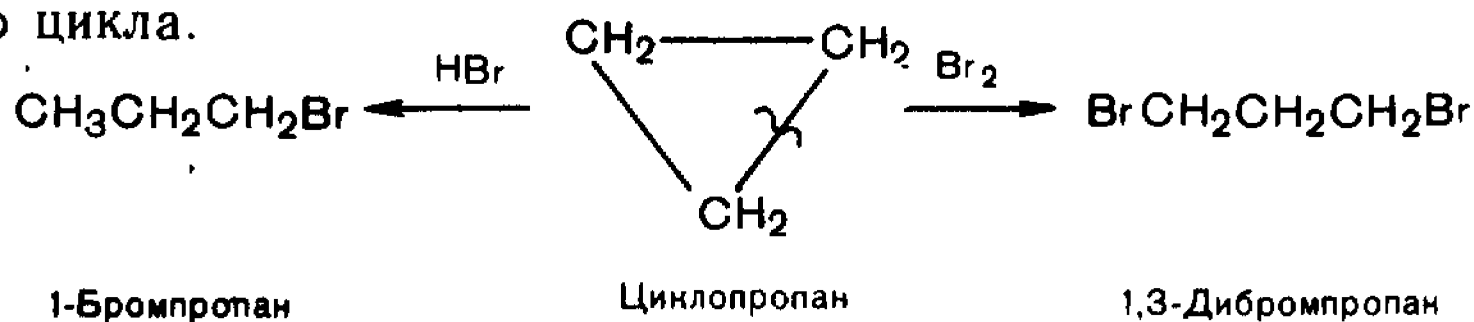


Енол Альдегид или кетон

Гидратация замещенных ацетиленов всегда приводит к образованию кетона, а альдегид получается в единственном случае — при присоединении воды к незамещенному ацетилену.

В реакциях электрофильного присоединения алкины в общем менее активны, чем алкены. Так как *sp*-гибридизованные атомы углерода более электроотрицательны, чем этиленовые, они сильнее притягивают к себе π-электроны. Поэтому последние более компактно располагаются в пространстве около атомов углерода, чем π-электроны двойной связи, и, следовательно, менее доступны электрофильной частице.

Малые циклы с напряженными трех- и четырехчленными циклами по реакционной способности отличаются от предельных углеводородов и обычных циклоалканов и напоминают непредельные соединения. Так, циклопропан уже на холоду реагирует с галогенами и галогеноводородами с расщеплением трехчленного цикла.



1-Бромпропан Циклопропан 1,3-Дибромпропан

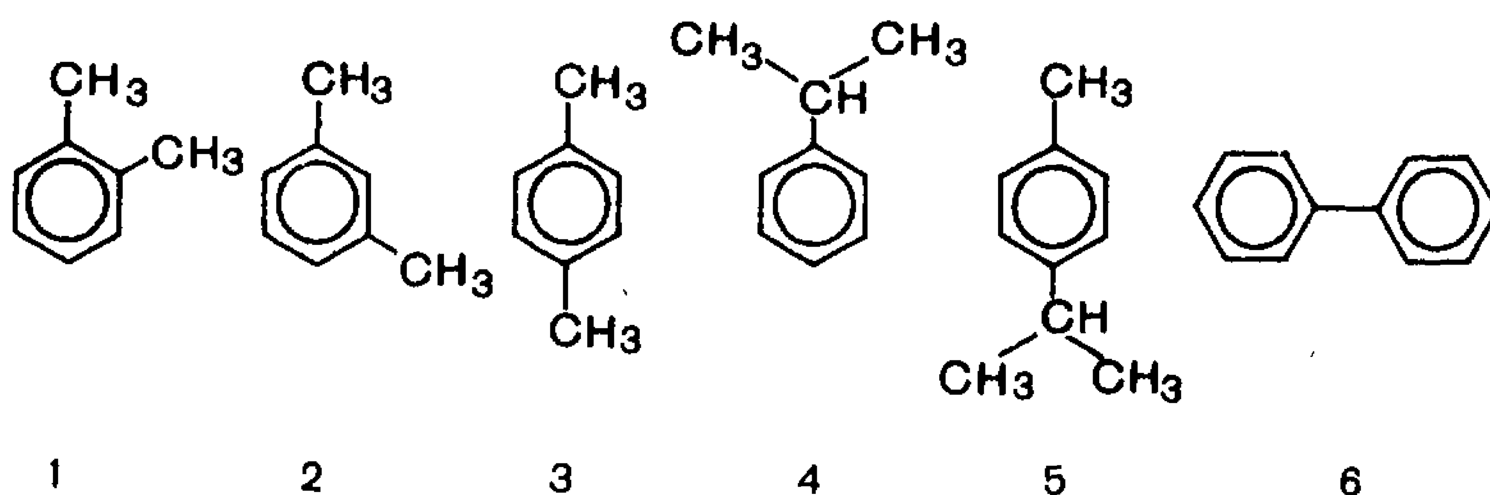
Циклобутан гораздо устойчивее циклопропана, но и для него известны реакции с раскрытием цикла.

5.3. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В АРОМАТИЧЕСКОМ РЯДУ

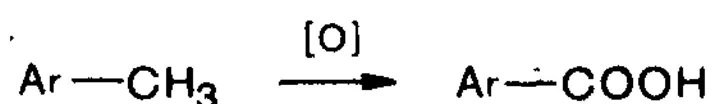
Для ароматических соединений бензольного ряда, конденсированных и гетероциклических ароматических соединений (табл. 5.3) характерны реакции, не приводящие к нарушению ароматической системы, т. е. **реакции замещения.** Они не склонны вступать в реакции присоединения или окисления, ведущие к нарушению ароматичности.

Таблица 5.3. **Ароматические соединения бензольного ряда**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула или номер соединения	т. пл., °C	т. кип., °C
Бензол	C_6H_6	5,5	80
Толуол	$C_6H_5CH_3$	—95	111
Этилбензол	$C_6H_5C_2H_5$	—95	136
1,2-Диметилбензол (*о*-ксилол)	1	—48	139
1,3-Диметилбензол (*м*-ксилол)	2	—25	144
1,4-Диметилбензол (*п*-ксилол)	3	13	138
Изопропилбензол (кумол)	4	—96	152
п-Цимол	5	—67	177
Стирол	$C_6H_5CH{=}CH_2$	—31	145
Дифенил	6	70	255



По этой причине при окислении гомологов бензола, пиридина и других ароматических соединений в мягких условиях (нагревание со щелочным перманганатом калия или дихроматом калия в серной кислоте) окисляются только боковые углеводородные радикалы.



$$Ar{-}CH_3 \xrightarrow{[O]} Ar{-}COOH$$

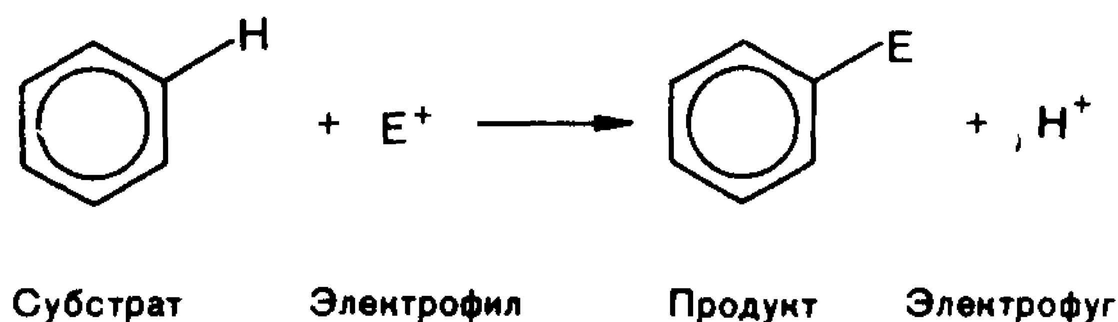
Более низкая токсичность толуола по сравнению с бензолом объясняется именно легкостью его окисления in vivo в бензойную кислоту.

Наиболее типичны для ароматических соединений реакции электрофильного замещения S_E.

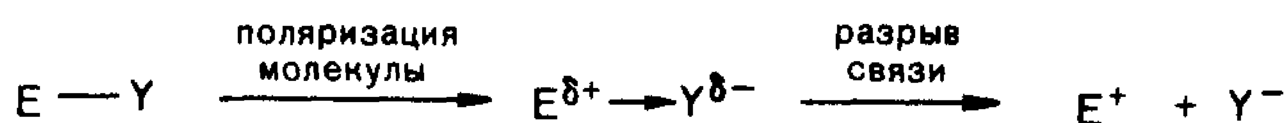
5.3.1. Электрофильное замещение в моноядерных аренах и их производных

Типичные примеры реакций электрофильного замещения в бензоле приведены на рис. 5.2.

Механизм реакций. Наличие π-электронной плотности с двух сторон плоского ароматического цикла (см. 2.3.2) ведет к тому, что бензольное кольцо является нуклеофилом и в связи с этим склонно подвергаться электрофильной атаке. В общем виде реакции замещения протона в бензольном кольце на другие электрофилы могут быть представлены следующим образом.



Механизм таких реакций включает ряд общих стадий. Первичной стадией является *генерирование электрофильной частицы.* Она обычно образуется путем взаимодействия реагента EY с катализатором и может представлять собой либо электронно-дефицитную часть поляризованной молекулы реагента $E^{\delta+}—Y^{\delta-}$, либо частицу E^+ с полным положительным зарядом (после гетеролитического разрыва связи).



В литературе встречается предположение, что электрофильная частица, атакуя ароматический субстрат, сначала образует нестойкий π-комплекс (π-аддукт), в котором она одновременно связана со всеми π-электронами ароматической системы.

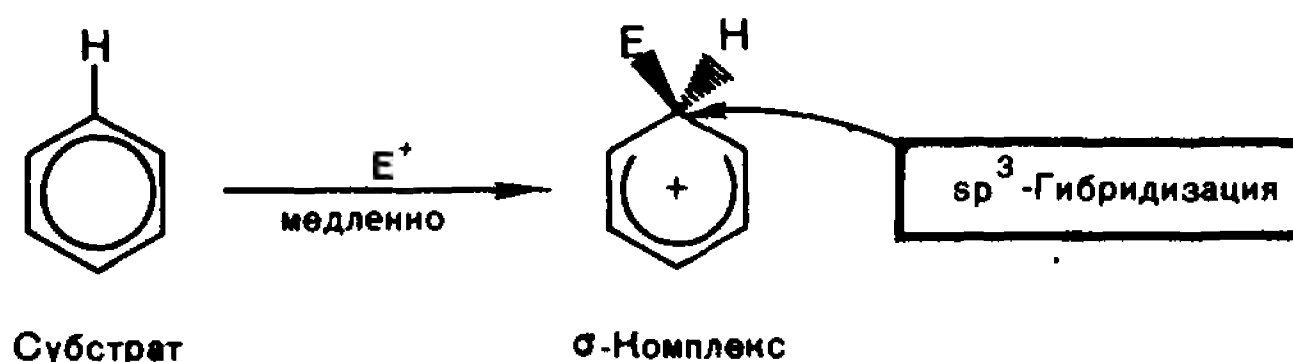


В ряде случаев π-комплексы удалось обнаружить спектральными методами.

Субстрат	Реагент	Катализатор	Продукт	Вид реакции
	+ Br_2	$FeBr_3$	C_6H_5Br + HBr	Галогенирование
	+ HNO_3	H_2SO_4	$C_6H_5NO_2$ + H_2O	Нитрование
	+ H_2SO_4		$C_6H_5SO_3H$ + H_2O	Сульфирование
	+ CH_3Cl	$AlCl_3$	$C_6H_5CH_3$ + HCl	Алкилирование
	+ $CH_3C(O)Cl$	$AlCl_3$	$C_6H_5C(O)CH_3$ + HCl	Ацилирование

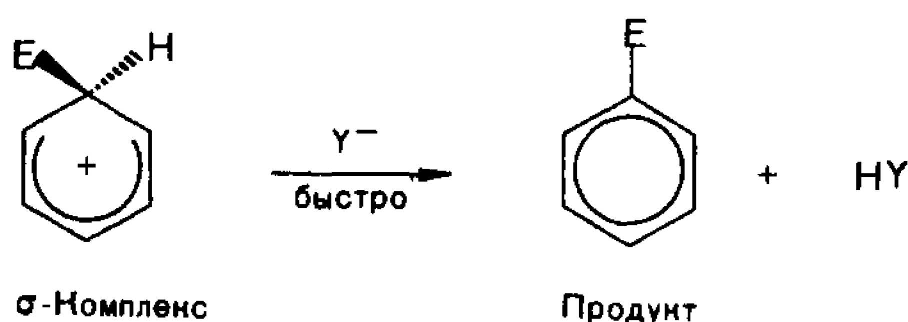
Рис. 5.2. Реакции электрофильного замещения.

Наиболее важной является стадия *образования σ-комплекса* (обычно наиболее медленная стадия реакции). Электрофил «забирает» два электрона π-системы и образует σ-связь с одним из атомов углерода бензольного кольца.



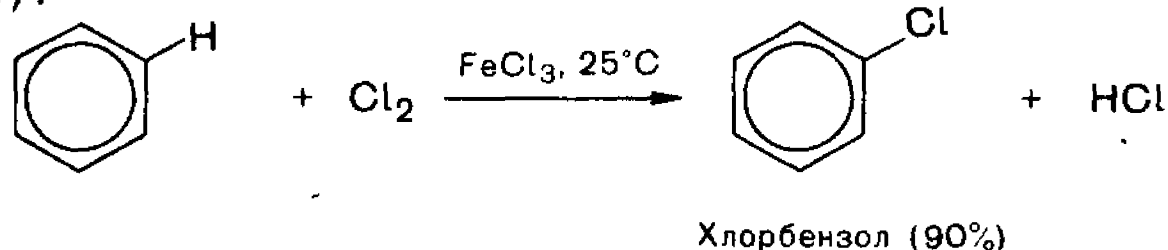
В σ-комплексе ароматичность нарушена, поскольку один из атомов углерода кольца перешел в sp^3-гибридизованное состояние. Некоторые σ-комплексы удалось выделить в индивидуальном состоянии.

На последней (быстрой) стадии реакции происходит *отщепление протона от σ-комплекса.* Ароматическая система восстанавливается (недостающая до секстета пара электронов возвращается в бензольное ядро). Отщепляющийся протон связывается с нуклеофильной частью реагента.



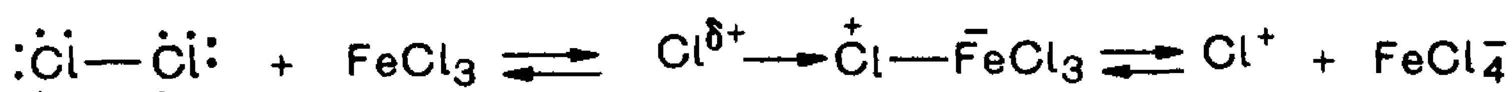
Реакции электрофильного замещения. Галогенирование бензола свободным хлором или бромом не происходит,

в частности бензол не обесцвечивает бромную воду. Реакция проходит только при наличии катализаторов — кислот Льюиса (см. 4.4.2).



Хлорбензол (90%)

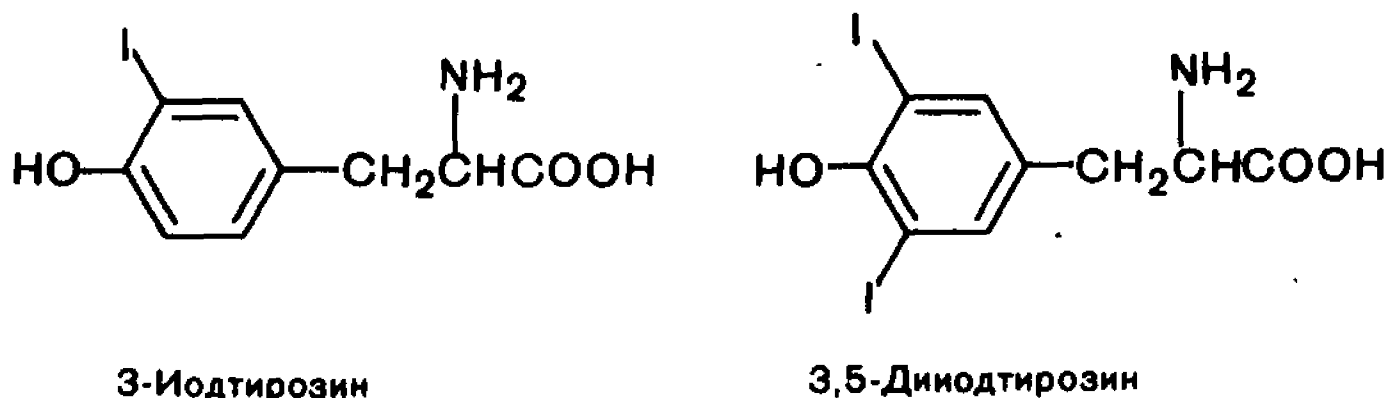
В качестве электрофила выступает либо комплекс галогена с кислотой Льюиса, в котором связь между атомами галогена сильно поляризована, либо катион галогена, образовавшийся в результате диссоциации данного комплекса.



$$:\ddot{Cl}-\ddot{Cl}: + FeCl_3 \rightleftharpoons Cl^{\delta+}\rightarrow\overset{+}{Cl}-\overset{-}{Fe}Cl_3 \rightleftharpoons Cl^+ + FeCl_4^-$$

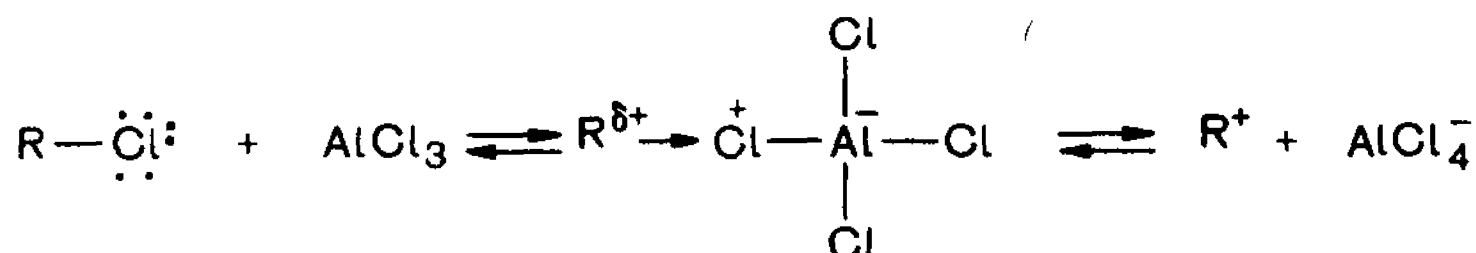


Галогенирование in vivo. Примером служит реакция иодирования α-аминокислоты тирозина (см. 11.1.1) в ходе биосинтеза иодсодержащих гормонов щитовидной железы до 3-иодтирозина и далее до 3,5-дииодтирозина, возможно протекающее по по электрофильному механизму.



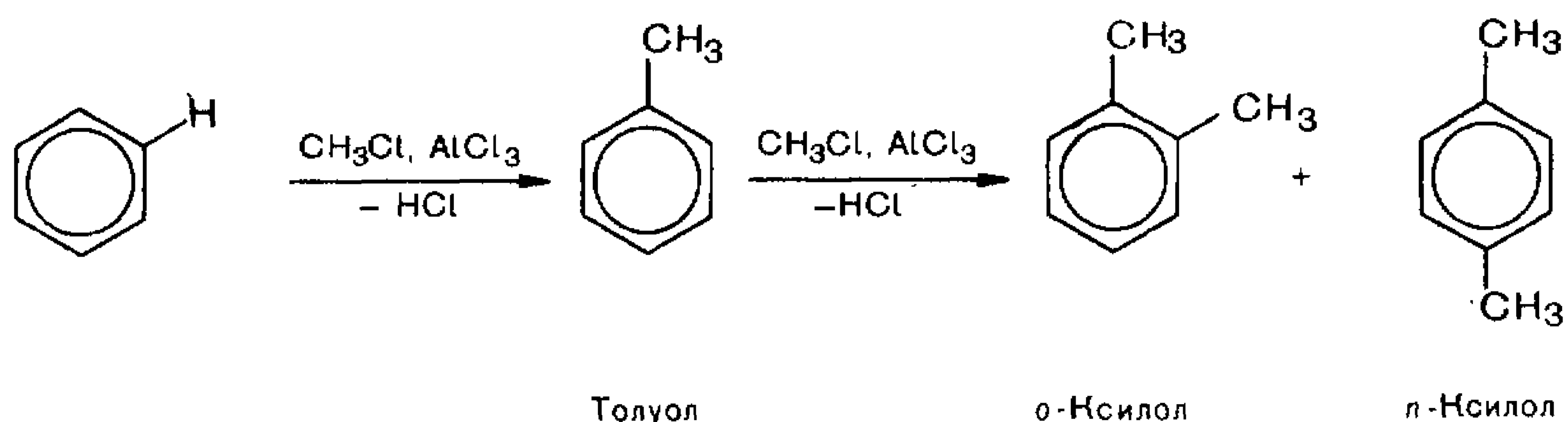
3-Иодтирозин 3,5-Дииодтирозин

Алкилирование и ацилирование ароматических соединений (реакция Фриделя — Крафтса, 1887) протекает с участием комплексов алкил- или ацилгалогенида с кислотой Льюиса, например с $AlCl_3$, или свободных карбокатионов.

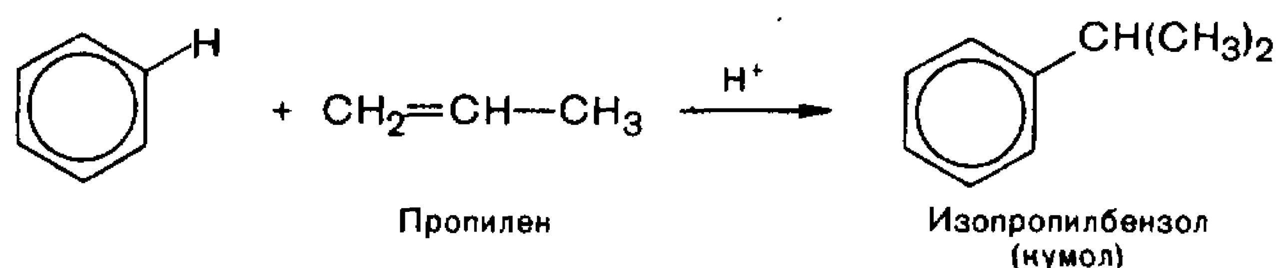


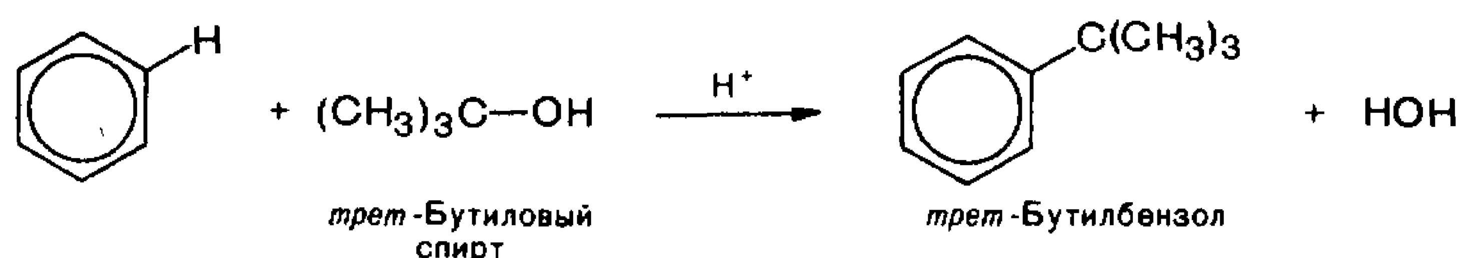
$$R-\ddot{Cl}: + AlCl_3 \rightleftharpoons R^{\delta+}\rightarrow\overset{+}{Cl}-\overset{-}{Al}Cl_3 \rightleftharpoons R^+ + AlCl_4^-$$

Реакция алкилирования представляет собой общий способ получения гомологов бензола — алкилбензолов. Алкилирование часто не останавливается на стадии монозамещения и протекает дальше, поскольку введение первой алкильной группы в молекулу бензола активирует ее в реакциях электрофильного замещения.



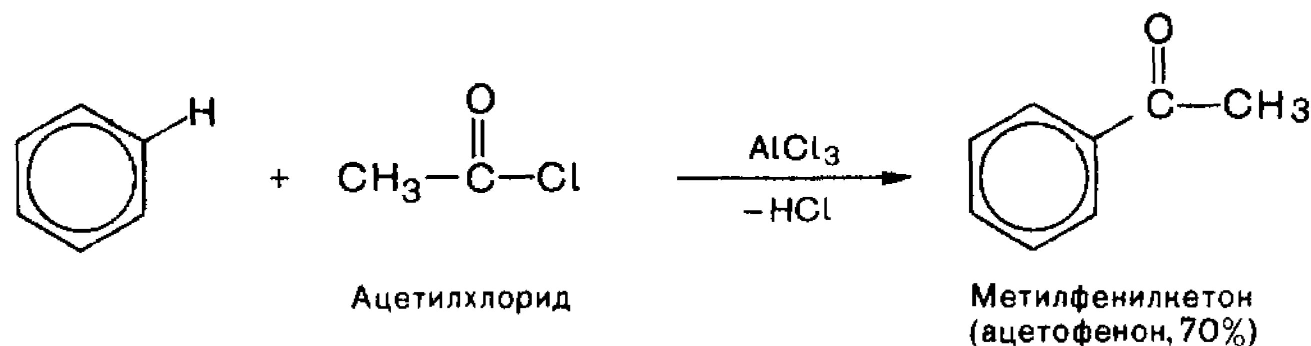
В реакциях алкилирования помимо алкилгалогенидов могут быть использованы и другие источники карбокатионов — алкены и спирты (в кислой среде).





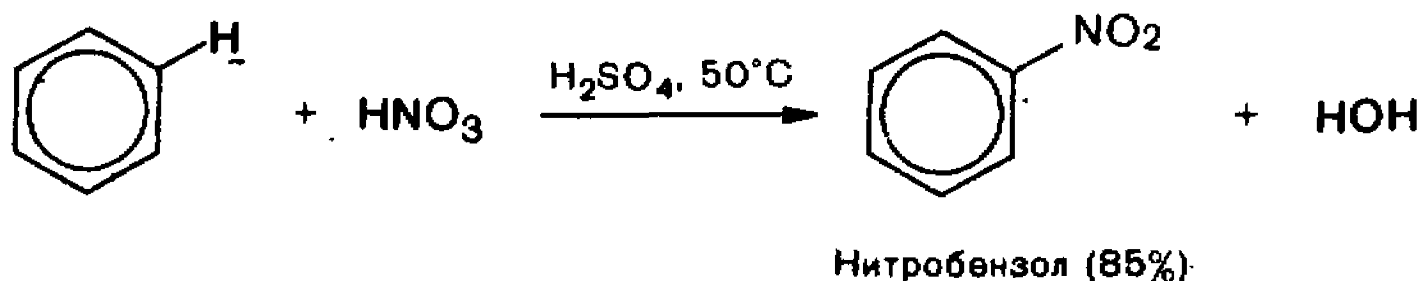
Алкилирование ароматических субстратов может осуществляться в живых организмах. Например, при биосинтезе некоторых коферментов и жирорастворимых витаминов для введения боковой изопренильной группы в качестве источника электрофила используется 3-метил-3-бутенилдифосфат (см. 14.2.2 и 14.2.4).

Реакция ацилирования служит общим методом получения кетонов ароматического ряда. При ацилировании необходимо использовать достаточно большой избыток катализатора $AlCl_3$, поскольку он образует устойчивый комплекс с продуктами реакции.



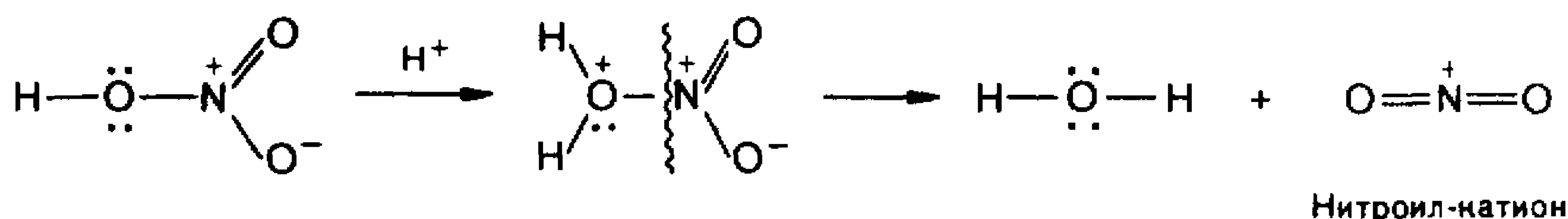
Нитрование бензола даже концентрированной азотной кислотой протекает очень медленно. Скорость образования нит-

робензола резко увеличивается при добавлении концентрированной серной кислоты. Поэтому для нитрования обычно используют смесь кислот (нитрующую смесь), в которой соотношение концентрированных азотной и серной кислот равно 1:2.



Нитробензол (85%)

Азотная кислота ведет себя как основание по отношению к более сильной серной кислоте. Она протонируется и расщепляется по связи N—O с образованием катиона нитроила (нитроний-катион) NO_2^+.

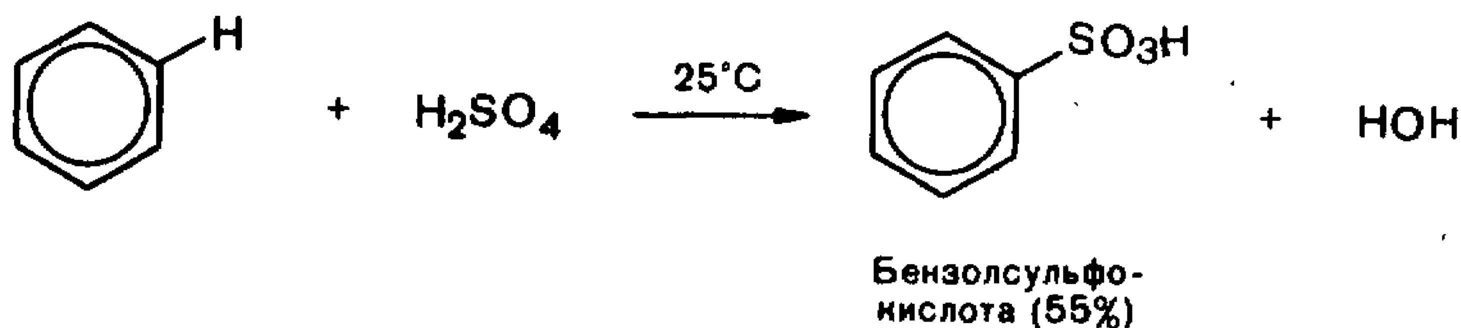


Нитроил-катион

Другими источниками катионов нитроила служат ацетилнитрат CH_3—CO—ONO_2 и оксид азота(V) N_2O_5.

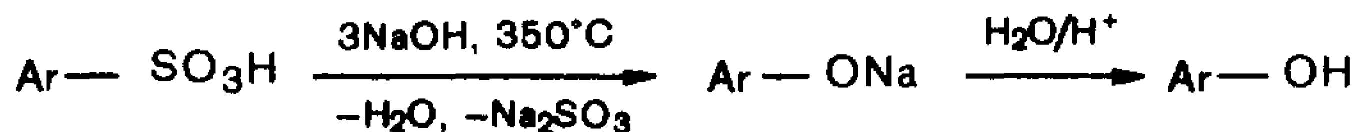
Нитробензол широко используется в промышленности в качестве исходного продукта для реакции Зинина (восстановление ароматических нитросоединений в ароматические амины).

Сульфирование бензола проводят дымящей серной кислотой, содержащей избыток растворенного в ней оксида серы (VI) SO_3. Предполагают, что он и является сульфирующим агентом в этой реакции.



Бензолсульфокислота (55%)

Сульфирование бензола является обратимой реакцией. Сульфогруппа может удаляться из бензольного ядра, что широко используется в органическом синтезе. Так, наиболее общий способ получения фенолов основан на взаимодействии ароматических сульфокислот со щелочами.

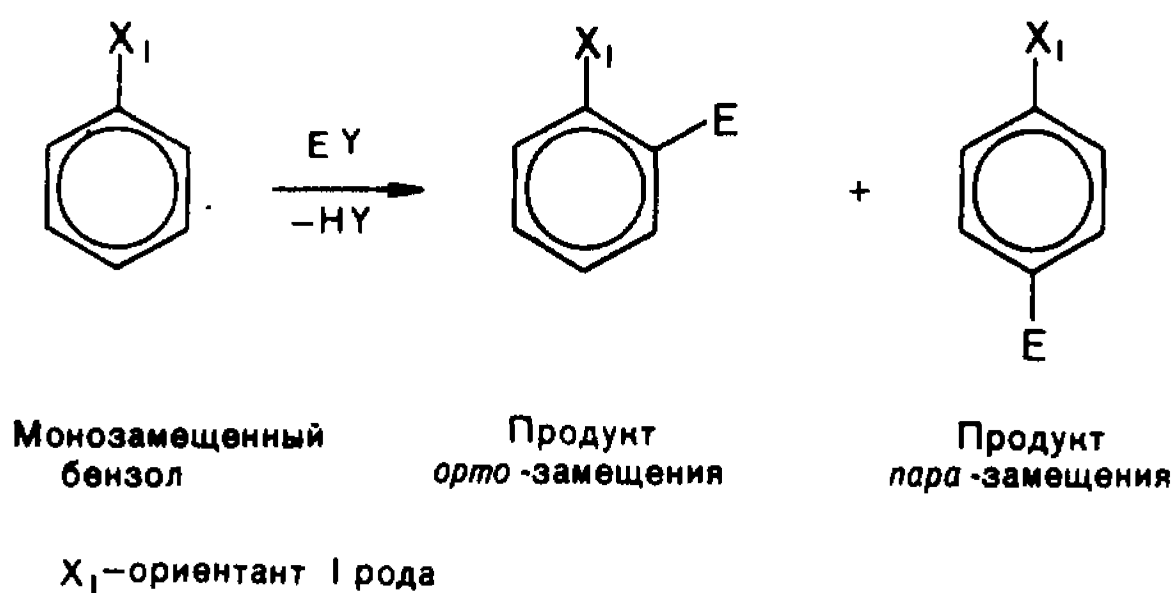


Ориентирующее действие заместителей в бензольном ядре. При взаимодействии бензола с электрофилом равновероятна атака любого из шести равноценных атомов углерода ароматического кольца, что всегда приводит к единственному монозамещенному продукту. В случае монозамещенного бензола в общем возможно образование трех изомеров — продуктов *орто-*, *мета-* и *пара*-замещения. Соотношение между ними, а также реакционная способность монозамещенного бензола по сравнению с незамещенным бензолом определяется природой имеющегося заместителя.

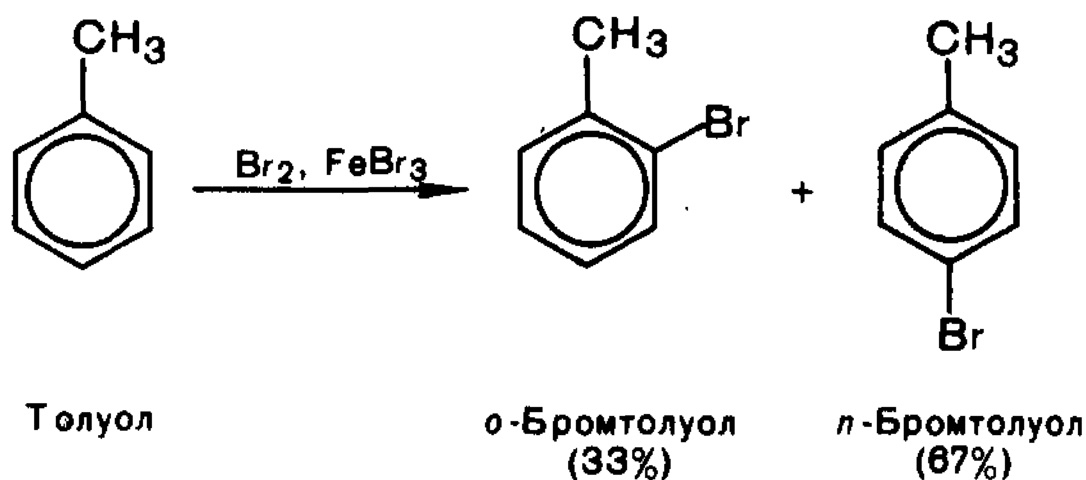
По влиянию на реакции электрофильного замещения заместители делятся на две группы.

1. Заместители (ориентанты) I рода. К ним относятся алкильные группы, проявляющие $+I$-эффект по отношению к соседнему sp^2-гибридизованному атому углерода или карбокатионному центру, и проявляющие $+M$-эффект группы OH, OR, NH_2, NR_2, NH—CO—R, также обладающие электронодонорным характером по отношению к бензольному ядру.

● Заместители I рода облегчают электрофильное замещение по сравнению с незамещенным бензолом, т. е. являются активирующими, и направляют входящую группу в *орто-* и *пара*-положения.

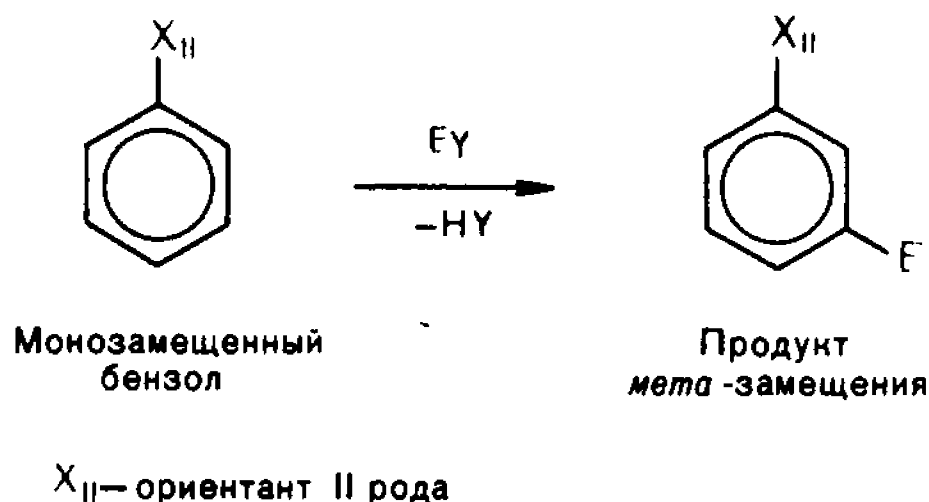


Так, толуол бромируется с образованием смеси *орто-* и *пара*-изомеров.

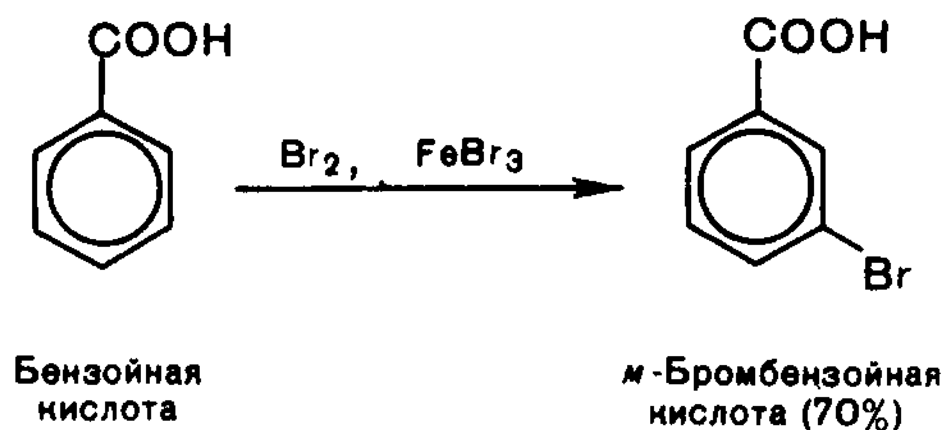


2. З а м е с т и т е л и (о р и е н т а н т ы) II р о д а. К ним относятся группы NH_3^+, NR_3^+, NO_2, SO_3H, CN, CHO, COOH, проявляющие по отношению к бензольному ядру электроноакцепторный характер за счет отрицательных индуктивного или мезомерного эффектов.

● Заместители II рода затрудняют реакции электрофильного замещения по сравнению с незамещенным бензолом, т. е. являются дезактивирующими. Если в более жестких условиях реакция все же проходит, то входящая группа вступает в *мета*-положение.



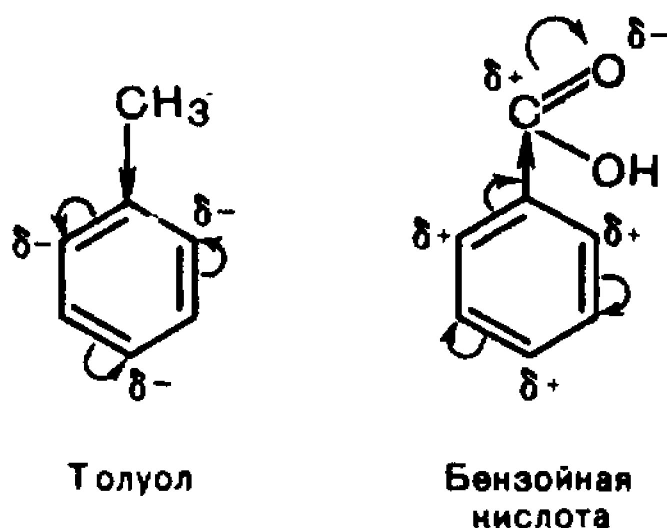
Например, при бромировании бензойной кислоты получают *м*-бромбензойную кислоту.



Правила ориентации не абсолютны. Речь идет лишь о предпочтительном направлении реакции, причем в условиях кинетического контроля.

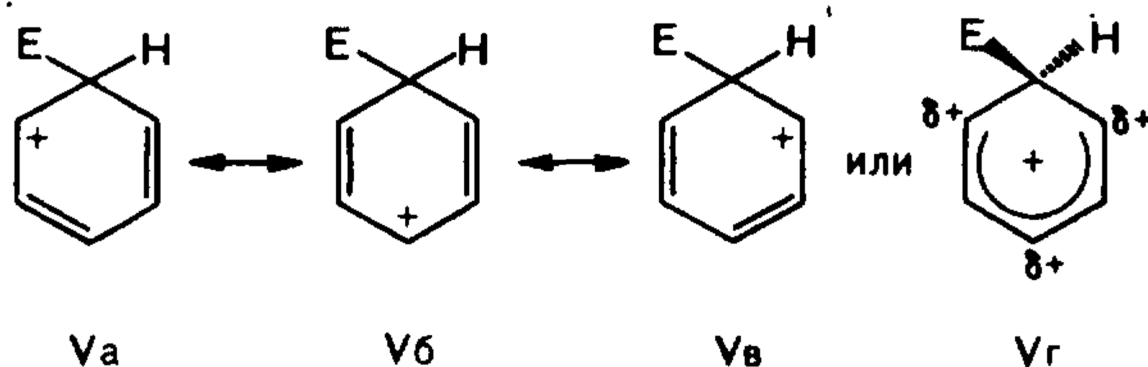
Влияние заместителей в реакциях электрофильного замещения. Заместители играют решающую роль как в распределении электронной плотности в нереагирующей молекуле субстрата (статический фактор), так и стабилизации промежуточно образующихся σ-комплексов (динамический фактор).

С т а т и ч е с к и й ф а к т о р. За счет +*I*-эффекта CH_3-группы электронная плотность в бензольном кольце молекулы толуола повышена вообще, но в особенности в *орто*- и *пара*-положениях. В случае бензойной кислоты влияние заместителя (COOH-группы) противоположно. Это облегчает электрофильную атаку в данные положения.



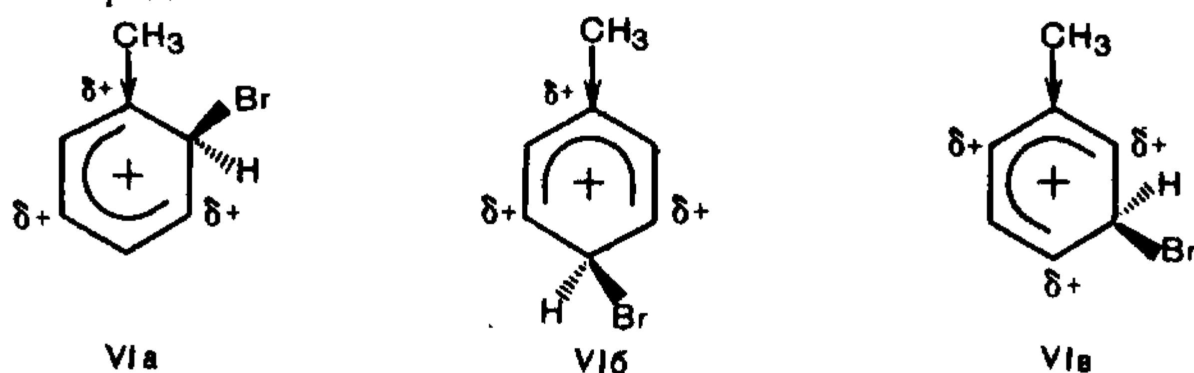
Толуол Бензойная кислота

Динамический фактор. Еще более важным является стабилизирующее или дестабилизирующее действие заместителя на образующиеся в процессе реакции σ-комплексы. В σ-комплексе четыре оставшихся в бензольном кольце π-электрона распределены между пятью атомами углерода. При этом наибольший дефицит электронной плотности, как следует из рассмотрения граничных (предельных) структур V а—в, имеется в *орто-* и *пара*-положениях по отношению к электрофилу E, что отражено в усредненной (гибридной) структуре V г.



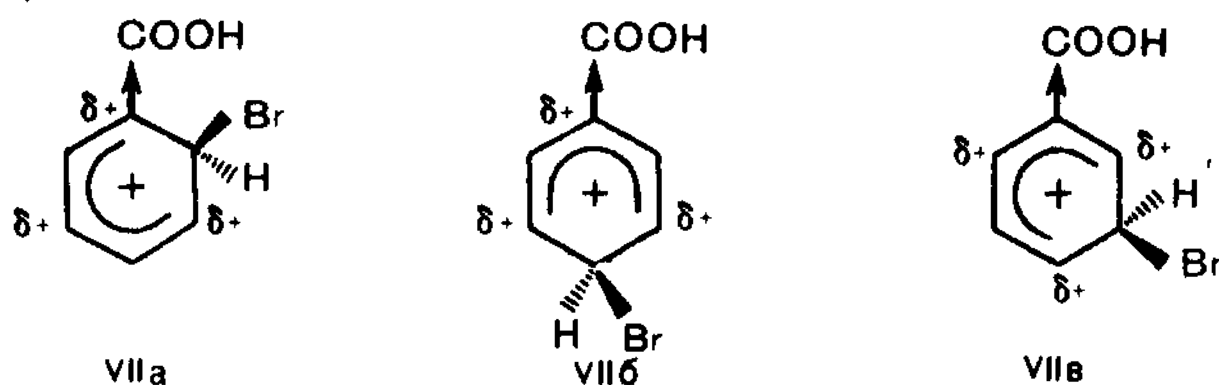
Vа Vб Vв Vг

При бромировании толуола в σ-комплексах VI а, б частичные положительные заряды, возникающие в *орто-* и *пара*-положениях по отношению к входящему электрофилу, в заметной степени компенсируются смещением электронной плотности за счет +*I*-эффекта метильной группы. При атаке электрофилом в *мета*-положение (σ-комплекс VI в) такой компенсации не происходит. Поэтому первые два σ-комплекса обладают меньшей энергией и их образование в ходе реакции более предпочтительно.



VIа VIб VIв

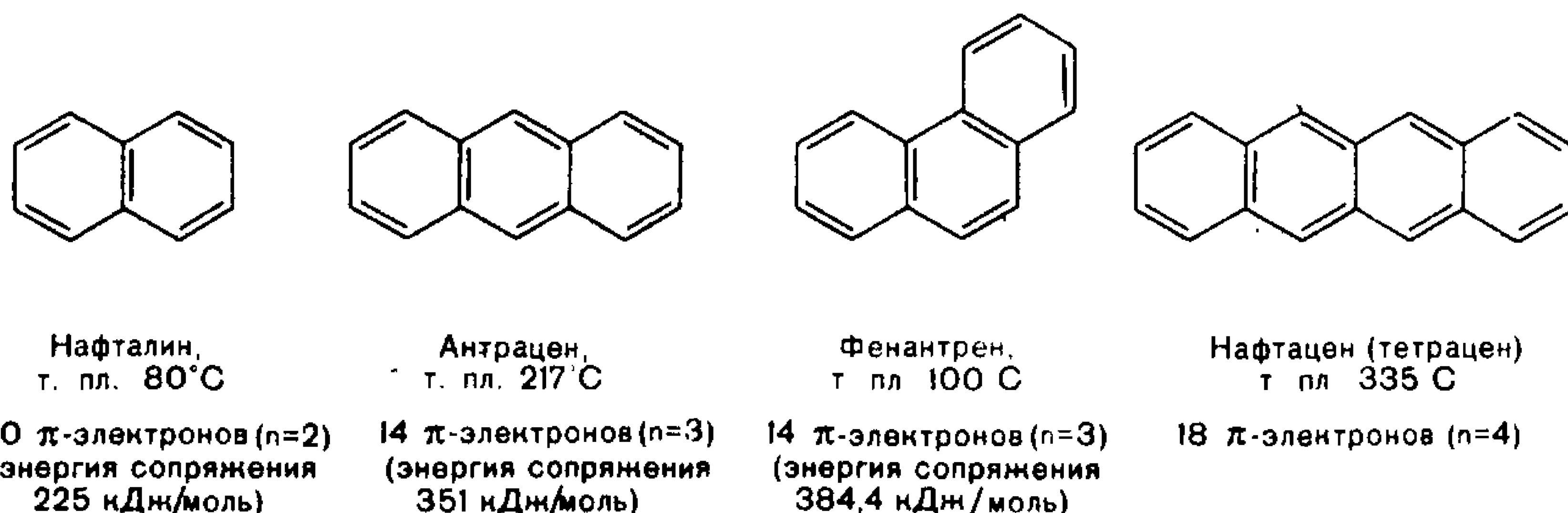
При бромировании бензойной кислоты образующиеся при атаке электрофилом в *орто-* или *пара*-положения σ-комплексы VII а, б крайне невыгодны, поскольку в них на соседних атомах углерода оказываются одноименные заряды. Поэтому более предпочтителен σ-комплекс VII в, получающийся при атаке электрофилом в *мета*-положение.



VIIа VIIб VIIв

5.3.2. Электрофильное замещение в конденсированных аренах

Полициклические конденсированные углеводороды содержатся в каменноугольной смоле (например, нафталин — до 6 %), из которой их обычно и выделяют. Типичными представителями таких углеводородов служат нафталин, антрацен, фенантрен и нафтацен. Особенность их структуры — наличие общих сторон у шестичленных циклов, причем в антрацене и нафтацене циклы сочленены линейно, а в фенантрене — нелинейно.



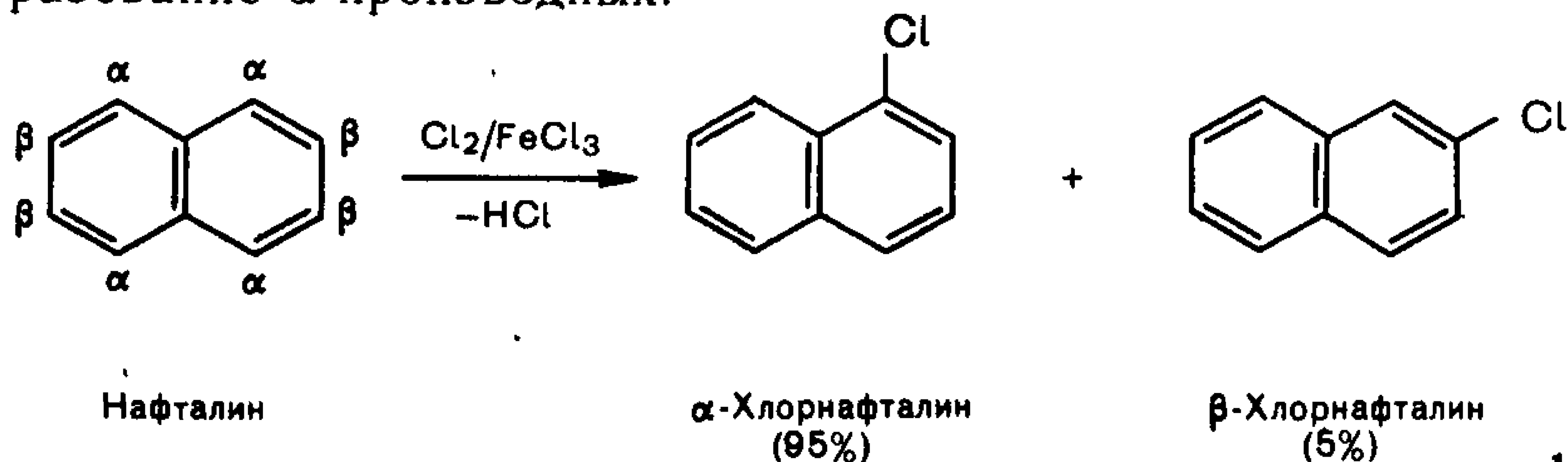
Эти соединения имеют плоский σ-скелет, так как все атомы углерода цикла находятся в состоянии sp^2-гибридизации; число π-электронов удовлетворяет правилу Хюккеля; π-электронное облако охватывает все атомы углерода циклов.

Свойственное бензолу полное выравнивание π-электронной плотности в таких полициклических соединениях невозможно и они относительно менее термодинамически стабильны.

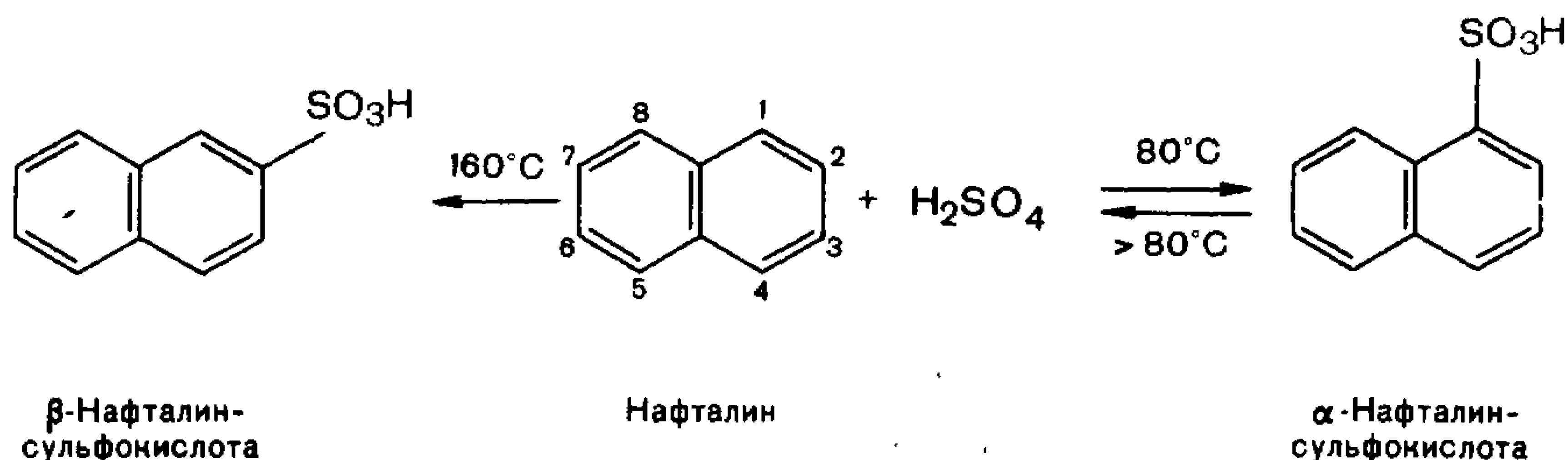
Для сравнения соединений по степени ароматичности используют величину энергии сопряжения, приходящуюся на один π-электрон. С этой точки зрения наиболее ароматичным оказывается родоначальник класса аренов — бензол. Ароматичность фенантрена, нафталина и антрацена убывает в перечисленном порядке, что свидетельствует о меньшей выравненности электронной плотности в молекулах конденсированных аренов.

Реакции электрофильного замещения у этих соединений протекают в более мягких условиях, чем у бензола. Кроме того, они достаточно активны в реакциях присоединения и окисления.

Нафталин представляет собой бесцветные блестящие пластинки с характерным запахом. В молекуле нафталина имеется четыре эквивалентных α- и β-положения. Монозамещение протекает обычно в условиях кинетического контроля, при этом в относительно мягких условиях наблюдается преимущественное образование α-производных.

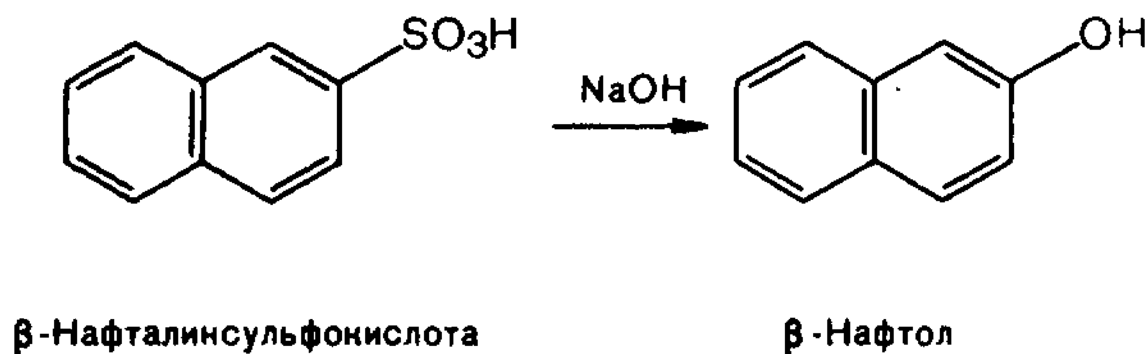


При сульфировании нафталина в зависимости от условий реакции сульфогруппа вступает либо в α-, либо в β-положение.

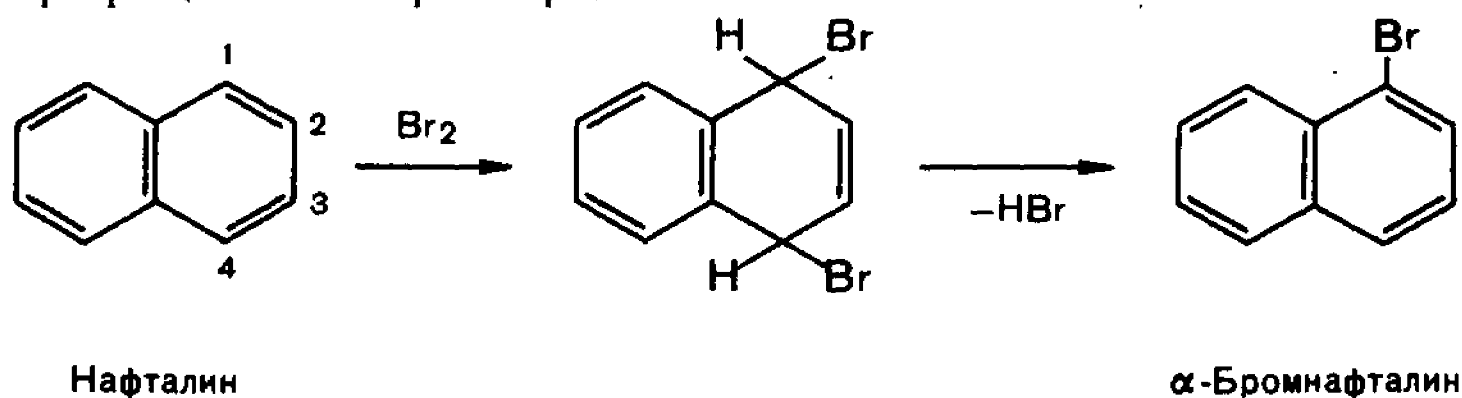


На рис. 5.3 приведена энергетическая диаграмма сульфирования нафталина. При температуре 80 °С реакция кинетически контролируема, в результате ее образуется α-нафталинсульфокислота, при 160 °С — подчиняется термодинамическому контролю и приводит к образованию более стабильного β-изомера. α-Изомер термодинамически менее стабилен вследствие взаимного отталкивания объемистой SO_3H-группы и атома водорода в положении 8 (пространственный эффект).

Замена сульфогруппы на гидроксильную в β-нафталинсульфокислоте приводит к образованию β-нафтола, который используется в медицине как дезинфицирующее средство.



Упрощенно можно принять, что в нафталине на одно из бензольных ядер приходится три π-связи, а на другое две. Поэтому он вступает в реакции, характерные для сопряженных диенов. Действительно, нафталин может присоединять бром в 1,4-положения, причем продукт присоединения легко отщепляет HBr, превращаясь в α-бромнафталин.



Антрацен кристаллизуется в виде бесцветных пластинок, фенантрен — блестящих светлых листочков. Электрофильное замещение у этих изомерных углеводородов протекает преимущественно по эквивалентным 9- и 10-положениям. Однако для них по сравнению с нафталином еще более возрастает тенденция

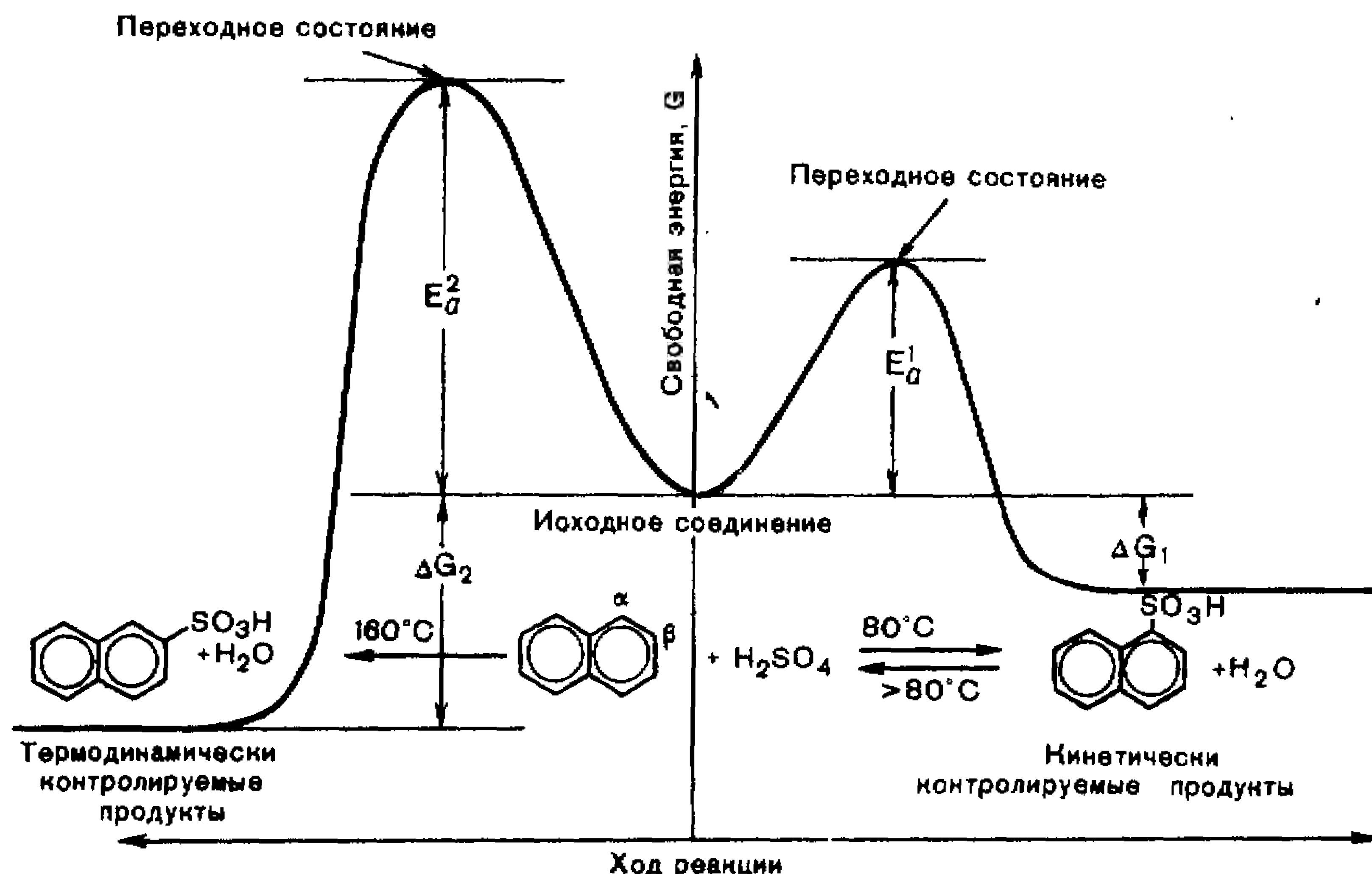
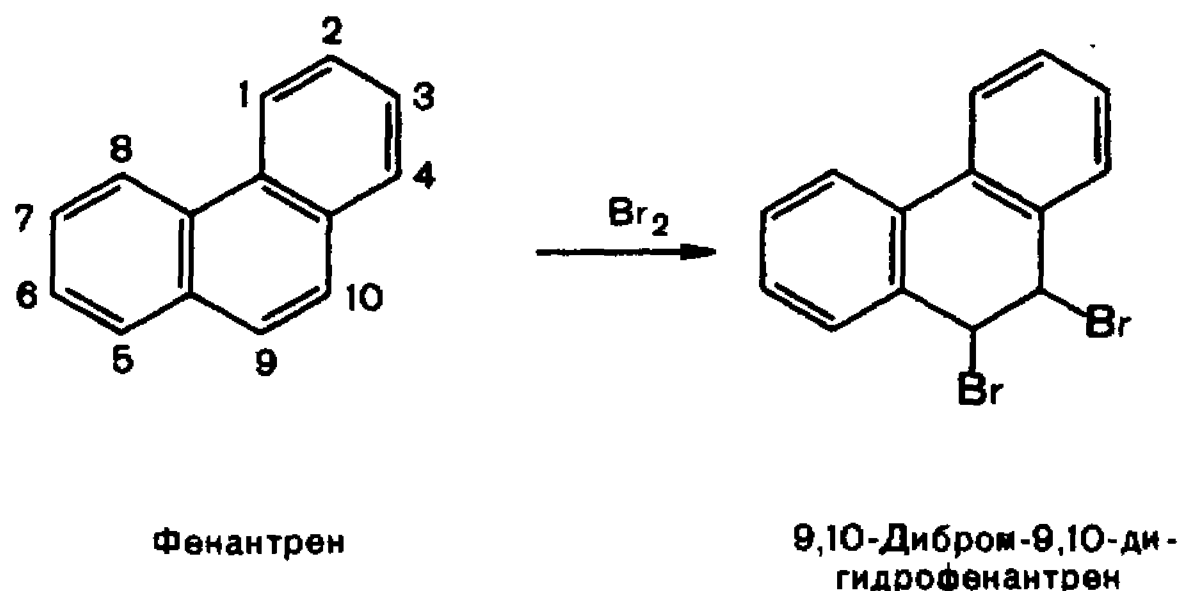


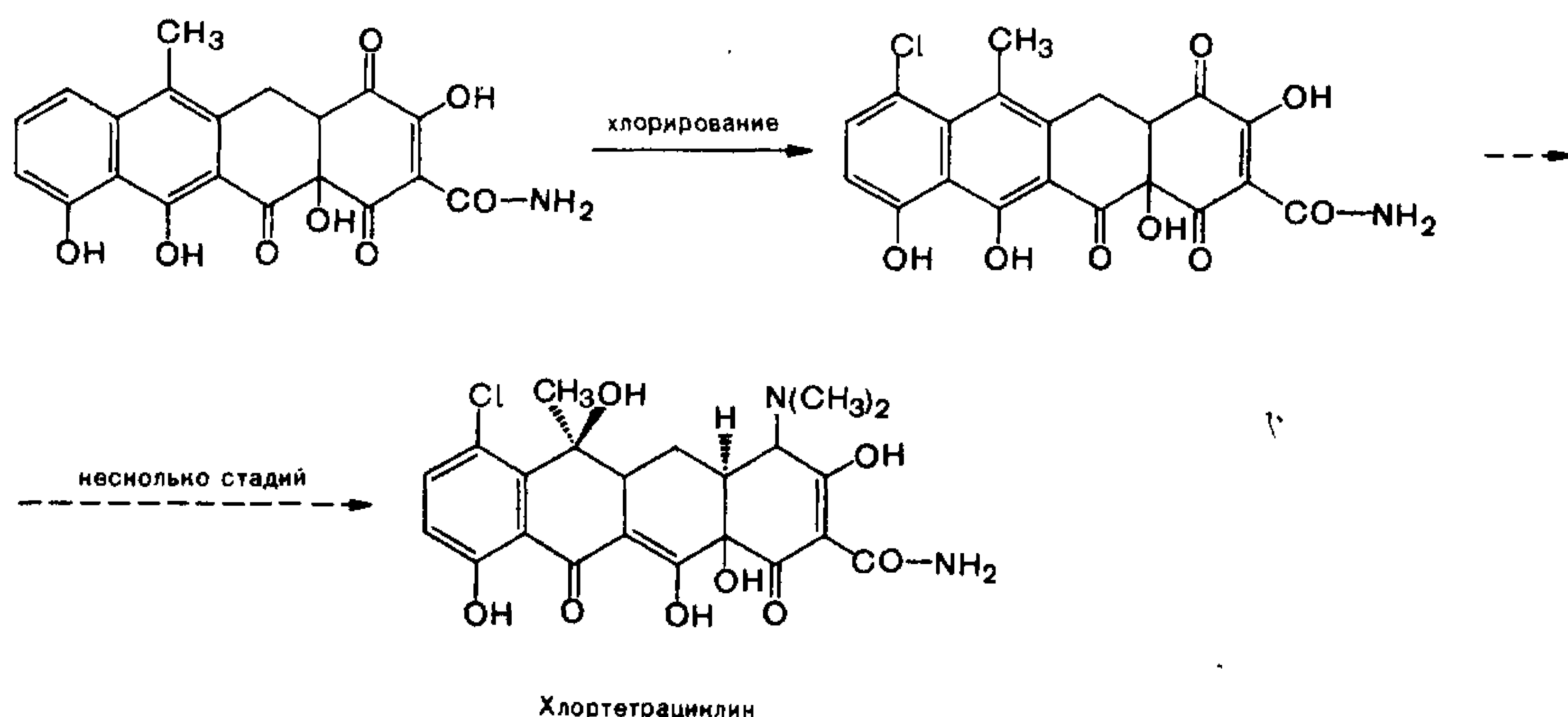
Рис. 5.3. Энергетическая диаграмма сульфирования нафталина (без учета механизма реакции).

к окислению и реакциям присоединения. Например, в фенантрене связь между 9-м и 10-м атомами весьма напоминает двойную связь.



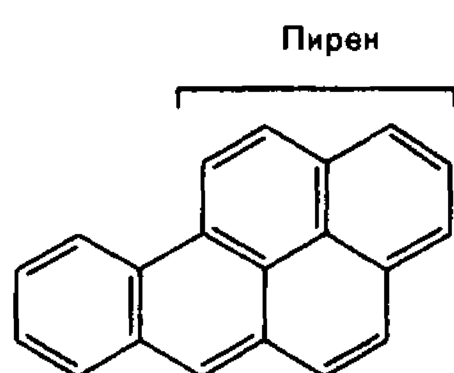


Структурные фрагменты конденсированных углеводородов в биологически-активных веществах. Конденсированные углеводороды и их производные близки по структуре многим природным биологически важным соединениям и поэтому широко используются в синтезе их аналогов — лекарственных средств. Например, структура фенантрена лежит в основе стероидов (см. 14.2.3) и алкалоидов ряда морфина (см. 10.6), нафтацена — тетрациклиновых антибиотиков (см. 10.7). Хлорирование полициклического ароматического соединения в ходе биосинтеза антибиотика тетрациклина служит аналогом реакции, осуществляемой в природных объектах.

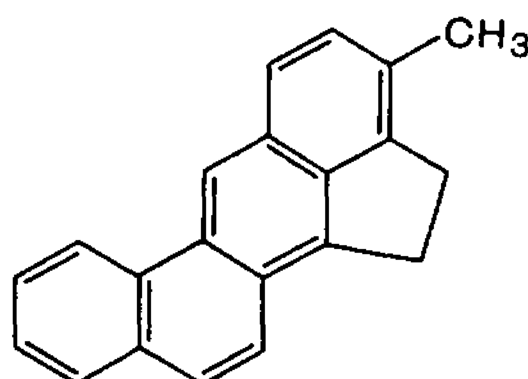


Хлортетрациклин

Некоторые многоядерные конденсированные углеводороды обладают канцерогенными свойствами и интенсивно изучаются в связи с проблемами возникновения и профилактики рака, например 3,4-бензпирен, обнаруженный в табачном дыме, и один из наиболее сильных канцерогенов метилхолантрен, который может образовываться из холестерина (см. 14.2.3).



3,4-Бензпирен

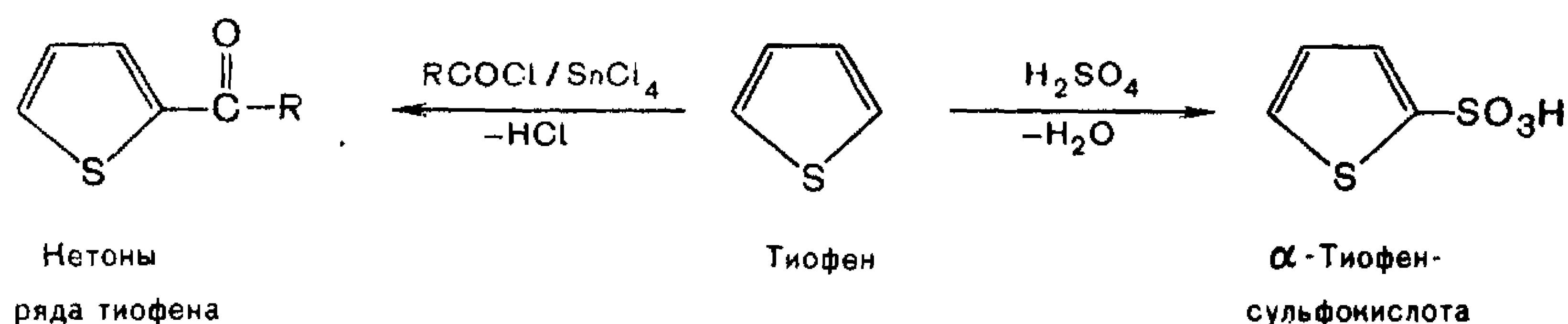


Метилхолантрен

5.3.3. Электрофильное замещение в ароматических гетероциклических соединениях

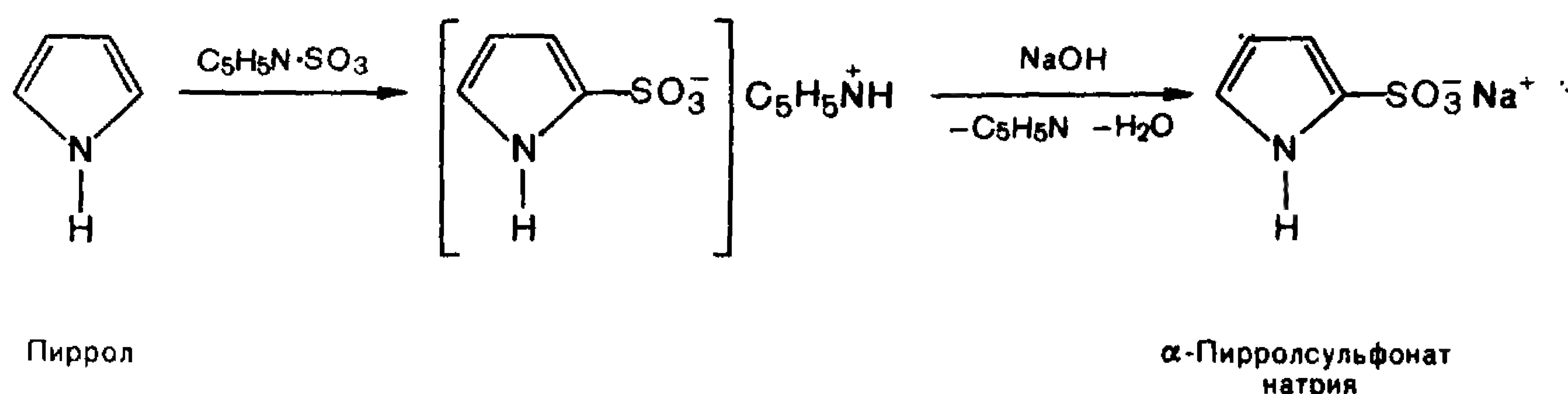
Пиррол, фуран, тиофен и их производные относятся к «богатым электронами», так называемым π-избыточным системам (см. 2.3.2). Для них характерна бо́льшая легкость протекания реакций электрофильного замещения по сравнению с бензолом. Более реакционноспособными являются α-положения.

Пятичленные ароматические гетероциклические соединения легко галогенируются, алкилируются, ацилируются, сульфируются, нитруются.

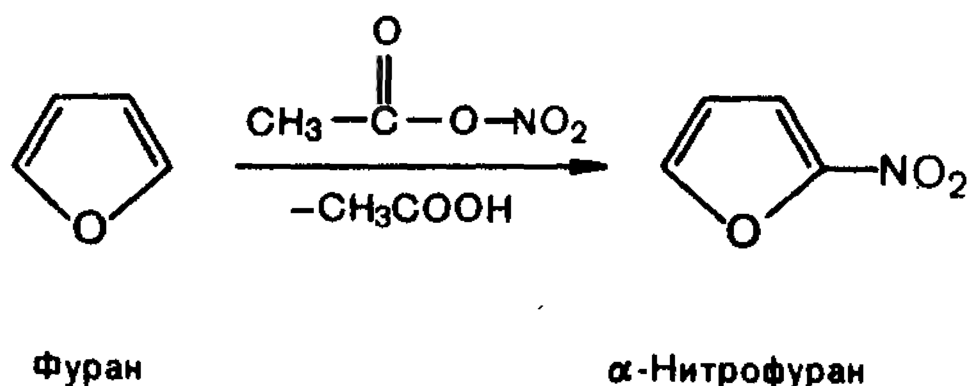


При выборе реагентов необходимо учитывать *ацидофобность*, т. е. нестабильность в сильнокислой среде пиррольных и фурановых ядер.

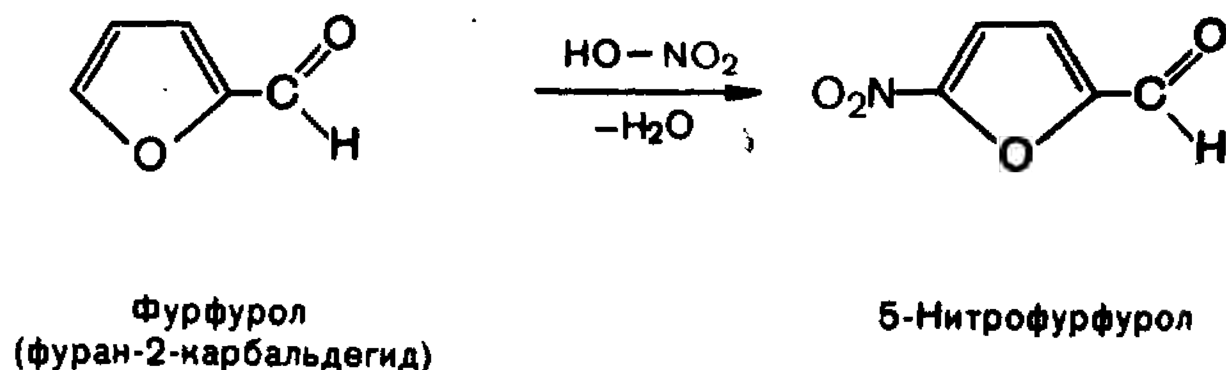
Пиррол сульфируют комплексами оксида серы(VI) с некоторыми основаниями, например пиридинсульфотриоксидом $C_5H_5N\cdot$ $\cdot SO_3$. Продукт реакции обрабатывают разбавленной щелочью и выделяют α-пирролсульфокислоту в виде натриевой соли. Таким образом кислая среда на всех стадиях процесса исключается.



Нитрование фурана осуществляют в мягких условиях при действии ацетилнитрата (ангидрида уксусной и азотной кислот).

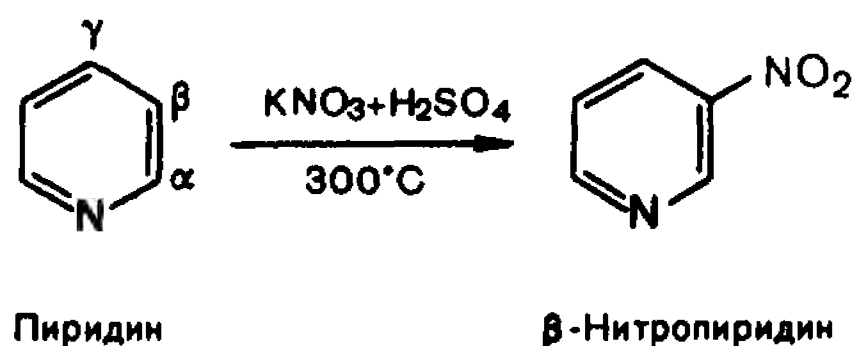


При наличии электроноакцепторных заместителей (ориентанты II рода) в ядрах фурана и пиррола ацидофобность последних понижается, и реакции электрофильного замещения могут быть осуществлены с меньшими предосторожностями. Так, при прямом нитровании фурфурола получают 5-нитрофурфурол — исходное соединение для синтеза бактерицидных средств.



Фурфурол (фуран-2-карбальдегид) 5-Нитрофурфурол

Пиридин и другие гетероциклические системы с пиридиновым атомом азота являются электронно-дефицитными (см. 2.3.2). Они гораздо труднее, чем бензол, вступают в реакции электрофильного замещения, при этом входящий электрофил занимает β-положение по отношению к атому азота.



Пиридин β-Нитропиридин

Низкая реакционная способность пиридина обусловлена еще и тем, что в сильнокислых средах, в которых осуществляется электрофильное замещение, пиридин существует в протонированной форме в виде катиона пиридиния $C_5H_5NH^+$, что существенно затрудняет электрофильную атаку.

▲ Основные понятия и термины

Углеводороды
— насыщенные
— ненасыщенные
— ароматические
— производные углеводородов
Радикальные процессы
— термолиз
— фотолиз
Гидропероксиды
Галогенирование
— насыщенных углеводородов
— свободнорадикальный цепной механизм
— селективность
Автоокисление
Реакции присоединения к алкенам
— гетеролитический электрофильный механизм
— галогенониевые ионы
— карбокатионы
— регио- и стереоселективность
— присоединение галогенов
— присоединение галогеноводородов и воды
— правило Марковникова
— алкилирование алкенов
Замещение в ароматическом ряду
— механизм
— σ-комплексы
— галогенирование
— алкилирование
— ацилирование
— ориентирующее действие заместителей
Замещение
— в нафталине и антрацене
— в ароматических гетероциклах

Глава 6

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У НАСЫЩЕННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

Реакции нуклеофильного замещения характерны для насыщенных органических соединений, содержащих следующие функциональные группы: галоген, гидроксильную, тиольную группы и аминогруппу. Для сравнения в настоящей главе рассматриваются также соединения с функциональной группой у ненасыщенного атома углерода — винил- и арилгалогениды, фенолы, ароматические амины и др.

6.1. ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ

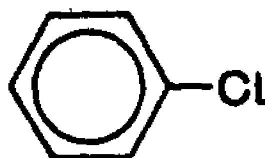
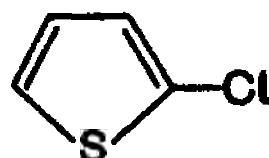
● Производные углеводородов, содержащие один или несколько атомов галогена вместо атомов водорода, называются галогенопроизводными.

Моногалогенопроизводные R–Hal

R—F	R—Cl	R—Br	R—I
Фториды	Хлориды	Бромиды	Иодиды

Атомы галогена, если их несколько в молекуле, могут находиться как у разных, так и у одного атома углерода. К тому же атомы галогена могут быть одинаковыми или различными. Это обусловливает разнообразие типов ди- и полигалогенопроизводных (табл. 6.1).

В зависимости от природы органического радикала галогенопроизводные могут принадлежать к алифатическому, ароматическому или гетероциклическому ряду.

Алифатические	Ароматические	Гетероциклические
		
CH_3CH_2Cl	C₆H₅—Cl	—Cl, S
Хлорэтан	Хлорбензол	2-Хлортиофен

Алифатические галогенопроизводные в зависимости от строения углеводородного радикала могут быть первичными, вторичными и третичными (см. 1.2). В отличие от углеводородов молекулы галогенопроизводных полярны: их дипольный момент

Таблица 6.1. **Галогенопроизводные углеводородов**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Моногалогенопроизводные			
Хлорметан (метилхлорид)	CH_3Cl	—97	—24
Бромметан (метилбромид)	CH_3Br	—94	4
Иодметан (метилиодид)	CH_3I	—66	42,5
Хлорэтан (этилхлорид)	CH_3CH_2Cl	—139	13
Бромэтан (этилбромид)	CH_3CH_2Br	—119	38
1-Хлорпропан (пропилхлорид)	$CH_3CH_2CH_2Cl$	—123	47
2-Хлорпропан (изопропилхлорид)	$CH_3CH(Cl)CH_3$	—117	36
Хлорэтилен (винилхлорид)	$CH_2{=}CHCl$	—154	—13
1-Хлорпропен-2 (аллилхлорид)	$CH_2{=}CHCH_2Cl$	—136	45
2-Хлорбутадиен-1,3 (хлоропрен)	$CH_2{=}C(Cl)CH{=}$ $=CH_2$		
Хлорбензол	C_6H_5Cl	—46	132
Бензилхлорид	$C_6H_5CH_2Cl$	—41	179
Дигалогенопроизводные			
Дихлорметан	$ClCH_2Cl$	—91,5	40
1,2-Дихлорэтан	$ClCH_2CH_2Cl$	—35	84
Тригалогенопроизводные			
Трихлорметан (хлороформ)	$CHCl_3$	—63,5	62
Трииодметан (иодоформ)	CHI_3	+116	
Трихлорэтилен	$CCl_2{=}CHCl$	—73	87
Тетра- и полигалогенопроизводные			
Тетрахлорметан	CCl_4	—23	76,5
Тетрахлорэтилен	$CCl_2{=}CCl_2$	—19	121
Тетрафторэтилен	$CF_2{=}CF_2$	—142,5	—76
2-Бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтан (фторотан)	$CF_3CH(Cl)Br$		51

находится в области 1,25—1,45 Д. Полярность обусловлена более высокой электроотрицательностью атомов галогенов по сравнению с атомом углерода (см. 2.2.1). В силу высокой электроотрицательности атомы галогенов в галогенопроизводных прочно удерживают свои n-электроны и не проявляют основных свойств и склонности к образованию межмолекулярных водородных связей. Поэтому галогенопроизводные углеводородов практически не растворимы в воде.

Высокая полярность и поляризуемость связи углерод — галоген обусловливает возможность ее гетеролитического разрыва и высокую реакционную способность алкилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения S_N галогена. Поэтому галогеналканы широко используются как субстраты и реагенты в многочисленных реакциях, ведущих к получению разнообразных классов органических соединений.

К числу наиболее важных реакций такого типа относится взаимодействие алкилгалогенидов с водной щелочью, лежащее в основе общего метода синтеза спиртов.



$$RCl + NaOH \rightarrow ROH + NaCl \quad (6.1)$$

Спирты

Аналогичным образом при действии гидросульфидами щелочных металлов могут быть синтезированы тиолы.



$$RBr + NaSH \rightarrow RSH + NaBr \quad (6.2)$$

Тиолы

Реакция алкилгалогенидов с алкоксидами щелочных металлов используется для получения простых эфиров симметричного и несимметричного строения.



$$RCl + NaOR \rightarrow ROR + NaCl \quad (6.3)$$

Простые эфиры



$$R'Cl + NaOR \rightarrow R'OR + NaCl \quad (6.4)$$

Реакции алкилгалогенидов с серу- и азотсодержащими нуклеофилами, приводящие к получению сульфидов, дисульфидов и аминов, рассмотрены в разделах 6.3 и 6.4 соответственно.

В отличие от алкилгалогенидов в арилгалогенидах ArX и винилгалогенидах $CH_2{=}CHX$ атом галогена X прочно связан с sp^2-гибридизованным атомом углерода и с трудом поддается замещению.



Медико-биологическое значение галогенопроизводных и их применение в народном хозяйстве. Галогенопроизводные широко используются в органическом синтезе; некоторые из них нашли применение в медицине. Введение галогена в алифатический углеводород оказывает сильное влияние на физиологическую активность соединения.

Метилхлорид, этилхлорид и хлороформ проявляют наркотическое действие. Введение хлора в ароматическое ядро увеличивает токсичность соединения, а введение галогенов в боковую цепь рядом с ароматическим кольцом приводит к появлению слезоточивых свойств, например в случае бензилгалогенидов (лакриматоры).

Этилхлорид применяется как местноанестезирующее (обезболивающее) средство. Действие обусловлено быстрым испарением этилхлорида, вызывающим сильное охлаждение.

Хлороформ — средство для ингаляционного наркоза; его преимущества — невоспламеняемость и быстрое действие. Относительно токсичен.

Иодоформ — антисептическое (обеззараживающее) средство. Используется наружно в виде присыпок и мазей.

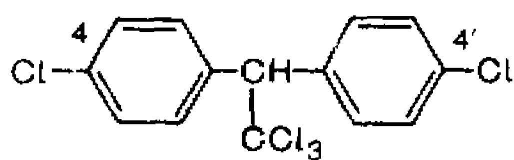
Фторотан — одно из эффективных средств для общего наркоза.

Трихлорэтилен — мощное наркотическое средство, особенно при необходимости кратковременного наркоза.

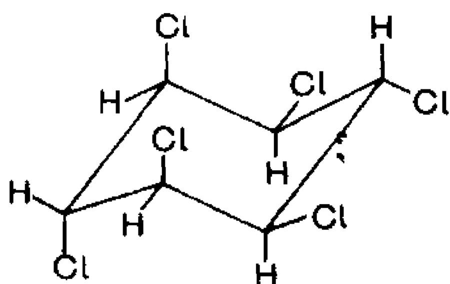
Тетрафторэтилен при полимеризации образует достаточно инертный полимер — тефлон, широко применяющийся в различных отраслях народного хозяйства и для изделий медицинской техники.

Перфторуглеводороды — продукты исчерпывающего фторирования углеводородов — обладают способностью растворять и переносить кислород по кровяному руслу, что весьма ценно при больших кровопотерях. Это свойство позволяет рассматривать перфторуглеводороды в качестве химической основы для создания кровезаменителей (перфторан, или так называемая «голубая кровь»).

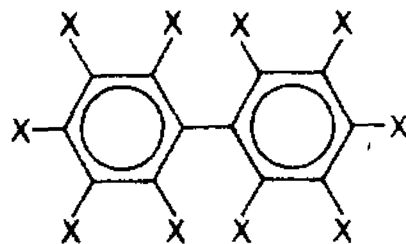
Полигалогенопроизводные нашли применение в качестве инсектицидов, т. е. химических средств для уничтожения насекомых — вредителей сельскохозяйственных культур. Наибольшую известность получили 4,4′-дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) и 1,2,3,4,5,6-гексахлорциклогексан (гексахлоран).



ДДТ

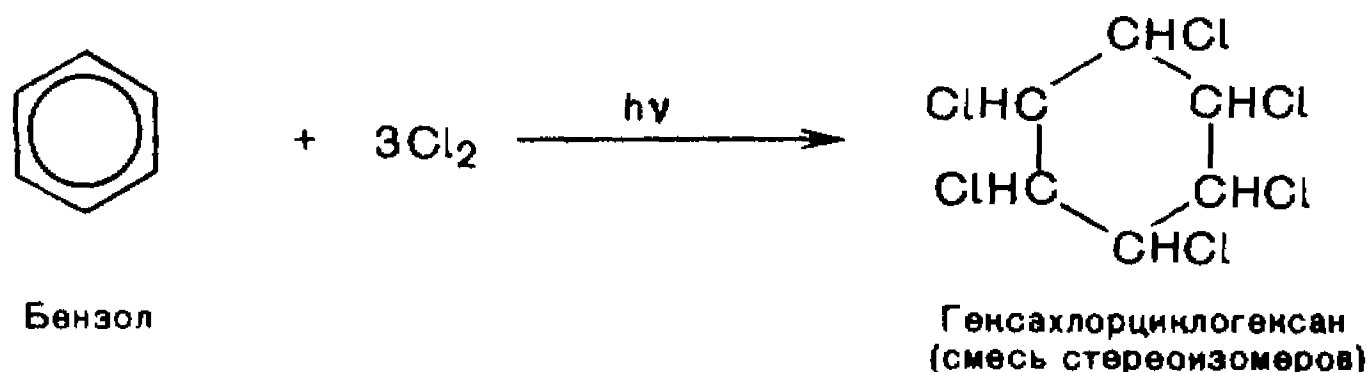


Гексахлоран



„Арохлоры" X=Cl

Гексахлоран является антиметаболитом витаминоподобного вещества миоинозита (см. 9.3.1), входящего в состав липидов. Наибольшую активность проявляет один из многочисленных стереоизомеров, так называемый γ-изомер, у которого три атома хлора занимают экваториальные, а три — аксиальные положения. Этот изомер получается с выходом 12 % при хлорировании бензола под действием УФ-облучения.



Важное значение имеют полихлорированные дифенилы («арохлоры»). Путем хлорирования дифенила можно ввести в молекулу от 1 до 10 атомов хлора. Полихлорированные дифенилы используются в качестве диэлектриков в трансформаторах и крупных конденсаторах, системах теплопередачи; рецептуре смазочных и охлаждающих масел, пластификаторов красителей для копировальной бумаги, пластмасс и т. п.

Применение полигалогенопроизводных в народном хозяйстве, однако, сопряжено с экологической опасностью, так как большинство из них довольно устойчивы, медленно разлагаются в природных условиях и способны накапливаться в живых организмах. В связи с этим их применение стараются ограничить. В частности, в СССР и других развитых странах использование ДДТ запрещено.

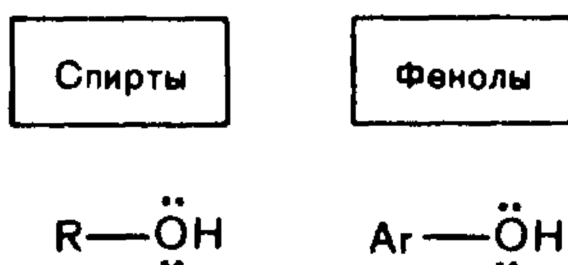
6.2. СОЕДИНЕНИЯ С ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППОЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

● Соединения алифатического ряда, содержащие одну или несколько гидроксильных групп, называются спиртами; аналогичные производные моноядерных ароматических углеводородов — фенолами, соответствующие производные нафталина — нафтолами.

В зависимости от числа гидроксильных групп спирты и фенолы бывают одно-, двух-, трехатомные и т. д. Спирты, содержащие две или более гидроксильных групп, называют многоатомными.

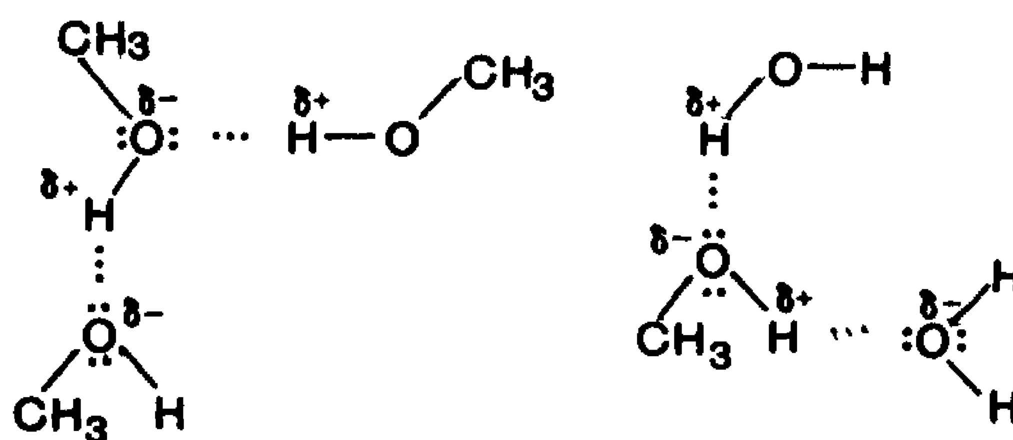
6.2.1. Одноатомные спирты и фенолы

Одноатомные спирты и фенолы имеют следующие общие формулы.



В зависимости от строения углеводородного радикала спирты могут быть первичными, вторичными и третичными (см. 1.2).

Спирты имеют аномально высокие температуры кипения (табл. 6.2), что является следствием их ассоциации за счет межмолекулярных водородных связей (см. 2.2.3).



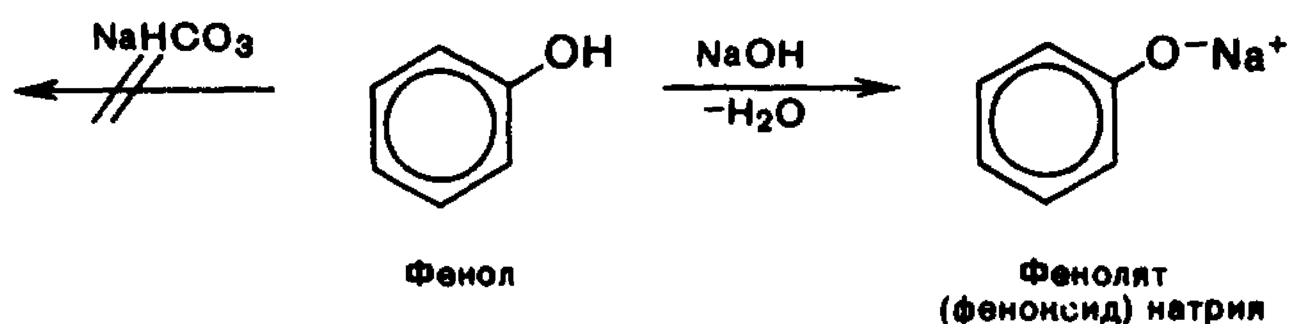
За счет образования водородных связей с молекулами воды спирты хорошо в ней растворимы. Низшие спирты (метанол, этанол, пропанол-1) смешиваются с водой в любых соотношениях. С увеличением молекулярной массы растворимость спиртов уменьшается.

Одноатомные спирты — нейтральные вещества. В их присутствии содержание ионов водорода в воде практически не изменяется. Путем взаимодействия спиртов со щелочами приготовить растворы алкоксидов щелочных металлов заметной концентрации не удается. Поэтому их получают при реакции спиртов с щелочными металлами.



$$2C_2H_5OH + 2Na \rightarrow 2C_2H_5ONa + H_2$$

В отличие от спиртов фенолы проявляют слабые кислотные свойства (см. табл. 4.1). Так, 0,1 М водный раствор фенола имеет pH 5,4. Обладая низкой кислотностью, фенолы образуют соли только с сильными основаниями, например гидроксидом натрия, а со слабыми основаниями, например гидрокарбонатом натрия, в реакцию не вступают.



Фенол

Фенолят (феноксид) натрия

Для обнаружения фенолов используется качественная реакция с хлоридом железа(III). Одноатомные фенолы дают устойчивое сине-фиолетовое окрашивание, что связано с образованием комплексных соединений железа.

Неподеленная пара электронов атома кислорода обусловливает слабые оснóвные свойства спиртов и они образуют оксониевые соли с сильными минеральными кислотами (см. 4.4.1).

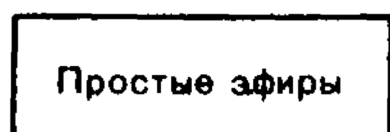
Связь С—О в спиртах полярная (0,7 Д) и способна к гетеролитическому разрыву. Нуклеофильное замещение гидроксильной группы в спиртах, например на галоген, может быть осуществлено при действии на спирты галогеноводородов в присутствии кислотных катализаторов (например серной кислоты).

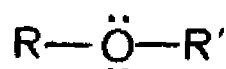


В отличие от спиртов, фенолы в этих условиях арилгалогенидов не образуют.

6.2.2. Простые эфиры, гидропероксиды и пероксиды

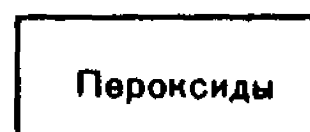
● Производные спиртов или фенолов, в которых атом водорода гидроксильной группы замещен на углеводородный радикал, называют простыми эфирами. Производные пероксида водорода, в котором один или два атома водорода замещены на органический радикал, называют гидропероксидами и пероксидами соответственно.

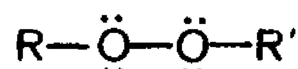












Простые эфиры практически не смешиваются с водой, хорошо растворяют многие органические вещества и поэтому часто используются как растворители, но они весьма огнеопасны. В частности, диэтиловый эфир может воспламениться, если рядом находится открытый огонь или просто сильно нагретый предмет.

Простые эфиры — слабые нейтральные *п*-основания (см. 4.4.1). Они растворяются в концентрированных минеральных кислотах за счет образования нестойких оксониевых солей, легко гидролизующихся избытком воды.

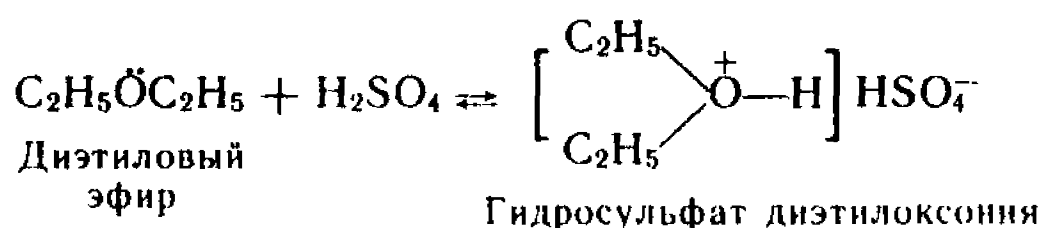
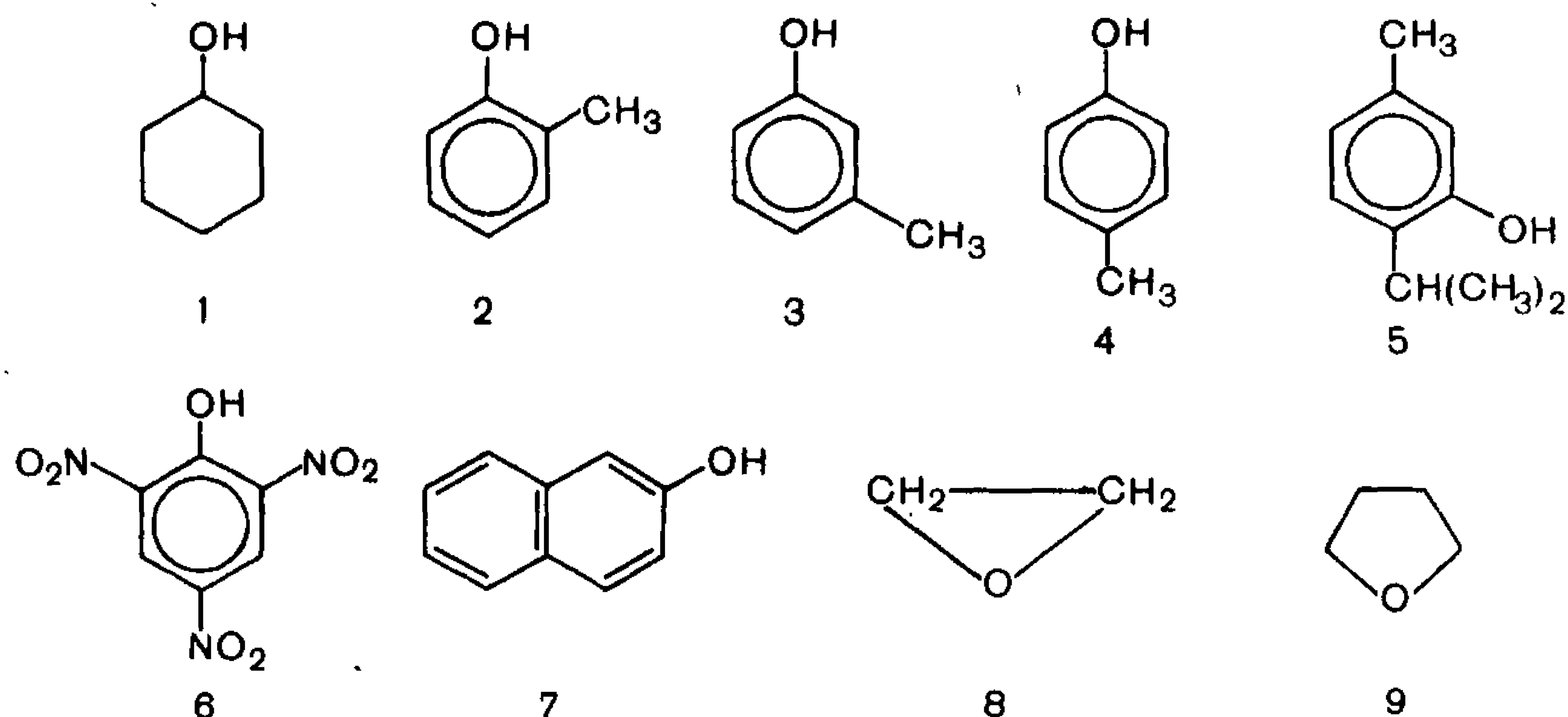
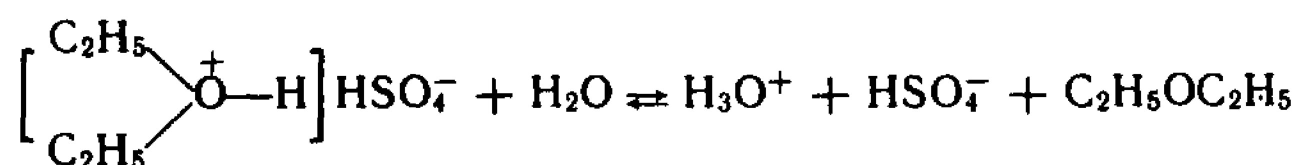


Таблица 6.2. **Одноатомные спирты, фенолы и простые эфиры**

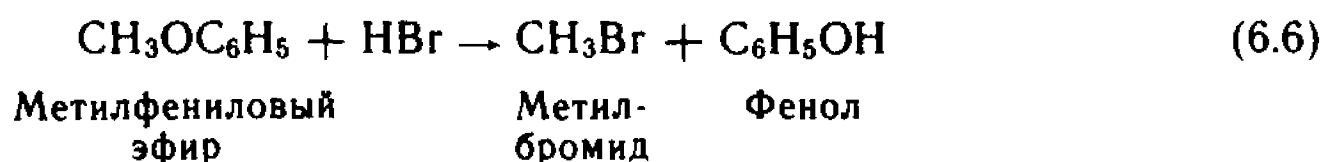
Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула или номер соединения	т. пл., °С	т. кип., °С
Насыщенные одноатомные спирты			
Метанол (метиловый)	CH_3OH	−97	64,5
Этанол (этиловый)	CH_3CH_2OH	−115	78
Пропанол-1 (*н*-пропиловый)	$CH_3CH_2CH_2OH$	−127	97
Пропанол-2 (изопропиловый)	$CH_3CH(OH)CH_3$	−86	82,5
Бутанол-1 (*н*-бутиловый)	$CH_3(CH_2)_2CH_2OH$	−80	118
2-Метилпропанол-1 (изобутиловый)	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	−108	108
Бутанол-2 (*втор*-бутиловый)	$CH_3CH(OH)CH_2CH_3$	−114	99,5
2-Метилпропанол-2 (*трет*-бутиловый)	$(CH_3)_3COH$	25,5	83
н-Пентиловый (амиловый)	$CH_3(CH_2)_3CH_2OH$	−78,5	138
Цетиловый	$CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$	49	178 (12 мм)
Циклогексанол	1	24	161,5
Бензиловый	$C_6H_5CH_2OH$	—	205
Ненасыщенные одноатомные спирты			
Аллиловый	$CH_2{=}CHCH_2OH$	−129	97
Коричный	$C_6H_5CH{=}CHCH_2OH$	33	257,5
Пропаргиловый	$HC{\equiv}CCH_2OH$		115
Одноатомные фенолы			
Фенол	C_6H_5OH	41	182
2-Метилфенол (*о*-крезол)	2	31	191
3-Метилфенол (*м*-крезол)	3	11	201
4-Метилфенол (*п*-крезол)	4	35	202
Тимол	5	51	232
2,4,6-Тринитрофенол (пикриновая кислота)	6	122	
β-Нафтол	7	122	286



Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула или номер соединения	т. пл., °C	т. кип., °C
Простые эфиры			
Диэтиловый	$C_2H_5OC_2H_5$	—116	36
Фенилэтиловый (фенетол)	$C_6H_5OC_2H_5$	—33	172
Этиленоксид (эпоксиэтан)	8	—112	11
Тетрагидрофуран	9	—108	65
Винилбутиловый	$CH_2{=}CHOC_4H_9$	—	94



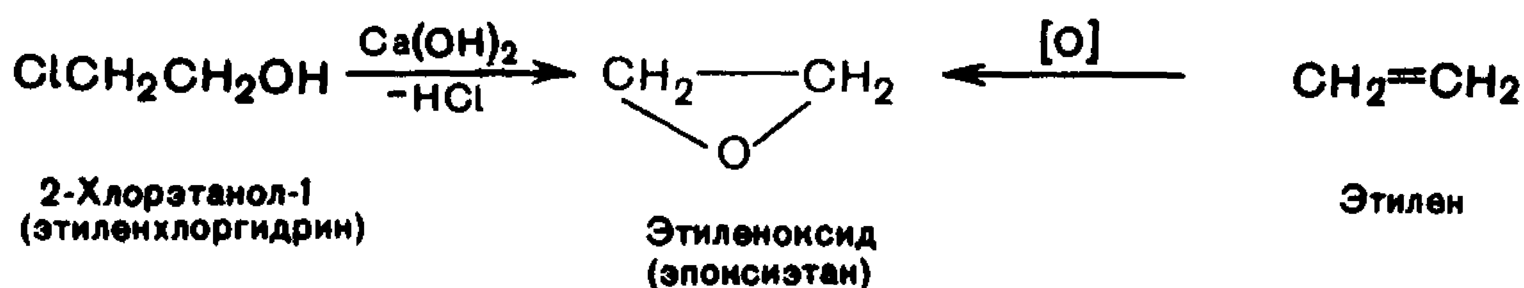
Простые эфиры — малореакционноспособные вещества, инертные к щелочам, большинству кислот и других реагентов. Простые эфиры алифатического ряда в обычных условиях не гидролизуются. Расщепление эфирной связи в этих соединениях по реакции нуклеофильного замещения происходит лишь в жестких условиях, например при взаимодействии простых эфиров с концентрированной бромоводородной или иодоводородной кислотой при нагревании.



К простым эфирам относятся также виниловые эфиры и эпоксиды.

Виниловые эфиры $CH_2{=}CHOR$ — производные неустойчивого енола — винилового спирта $CH_2{=}CHOH$. Структурные фрагменты виниловых эфиров встречаются в некоторых природных соединениях, в частности в сложных липидах *плазмалогенах* (см. 14.1.3).

Эпоксиды, или оксираны — трехчленные циклические простые эфиры. Относятся к гетероциклическим соединениям. Простейший представитель — этиленоксид — образуется при дегидрохлорировании 2-хлорэтанола-1 под действием оснований или окислении этилена в специальных условиях (см. 8.1).



Предполагают, что эпоксиды образуются в качестве промежуточных продуктов ферментативного окисления кислородом двойных углерод — углеродных связей. Этот процесс в итоге приводит к введению гидроксильной группы в природные соединения (см. 8.1).



Медико-биологическое значение соединений с гидроксильной группой и их применение в народном хозяйстве. Введение гидроксильной группы в молекулу повышает растворимость вещества в воде и увеличивает его физиологическую активность (токсичность и наркотическое действие). Последняя возрастает с удлинением углеродной цепи, проходя через максимум при C_6—C_8, с ее разветвлением, а также при переходе от первичных спиртов к вторичным и третичным. Введение галогенов или кратных связей в молекулу спирта усиливает его наркотическое действие.

Метиловый спирт — сильный яд; в пищеварительном тракте образует формальдегид и муравьиную кислоту. Используется как сырье для промышленного органического синтеза.

Этиловый спирт действует опьяняюще, а в больших дозах вызывает состояние, близкое к наркозу; используется для приготовления настоек и в качестве обеззараживающего средства.

Бутиловые и амиловые спирты — основные компоненты сивушных масел.

Аллиловый спирт — промежуточный продукт в промышленном синтезе глицерина.

Фенолы образуются в организме в результате метаболизма аминокислот, содержащих ароматическое ядро.

Введение гидроксильной группы в ароматическое ядро приводит к появлению антисептических свойств. Поэтому многие фенолы и β-нафтол оказывают бактерицидное действие, применяются как дезинфицирующие средства.

Фенол, или карболовая кислота — первый антисептик, введенный в хирургию. Токсичен и может вызвать ожог кожи. Широко используется для производства пластмасс, лекарственных средств, красителей, взрывчатых веществ.

Крезолы применяются как дезинфицирующие средства.

Тимол содержится во многих эфирных маслах и применяется как антисептическое и противоглистное средство.

Из соединений класса простых эфиров наибольшее применение в медицине нашел диэтиловый эфир. Он используется для ингаляционного наркоза, растираний и приготовления настоек и экстрактов, а также как растворитель веществ животного и растительного происхождения. При хранении на воздухе он легко образует взрывчатый гидропероксид (см. 5.1.2).

Путем полимеризации бутилвинилового эфира получают полимер, используемый как ранозаживляющее средство под названием винилин («бальзам Шостаковского»).

6.3. ТИОЛЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

● Серусодержащие аналоги спиртов и фенолов называют тиолами (меркаптанами), а серусодержащие аналоги простых эфиров и органических пероксидов — сульфидами и дисульфидами соответственно.

Тиолы и сульфиды можно также рассматривать как производные сероводорода H_2S, у которого один или оба атома водорода замещены на органический радикал (табл. 6.3).

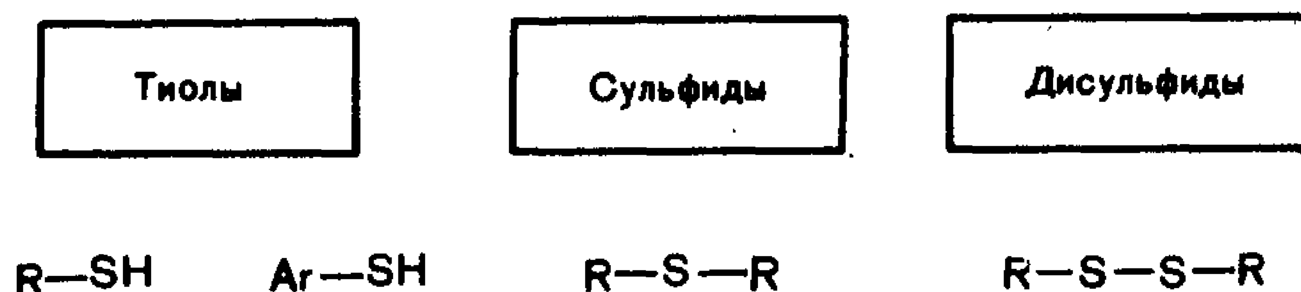


Таблица 6.3. **Тиолы, сульфиды и дисульфиды**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Метантиол (метилсульфид)	CH_3SH	—123	6
Этантиол (этилсульфид)	C_2H_5SH	—121	37
Тиофенол	C_6H_5SH		169
Диметилсульфид	CH_3SCH_3	—83	38
Диметилдисульфид	CH_3SSCH_3		109

Тиолы и их производные обладают неприятным запахом. На этом свойстве основано использование низших тиолов в качестве пахучей добавки к природному газу, не имеющему собственного запаха.

Тиолы обладают большей кислотностью, чем соответствующие спирты, поскольку алкилсульфид-ионы стабильнее алкоксид-ионов вследствие большего атомного радиуса серы по сравнению с кислородом и, следовательно, более эффективной делокализации отрицательного заряда на атоме серы (см. 4.4, табл. 4.1). Однако спирты более склонны к образованию межмолекулярных водородных связей. Это объясняется более высокой полярностью О—Н связи, в то время как связь S—Н практически неполярна из-за близких значений электроотрицательности серы и водорода (см. 2.2.1).

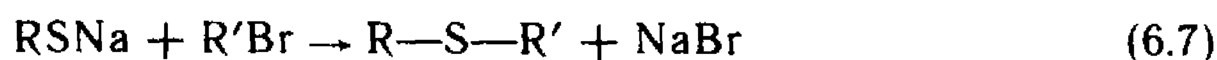
В соответствии с достаточно высокой кислотностью тиолы при обработке водным раствором щелочи превращаются в соли.



$$CH_3CH_2SH + NaOH \rightarrow CH_3CH_2S^-Na^+ + H_2O$$

Этантиол — Этантиолят (этилсульфид) натрия

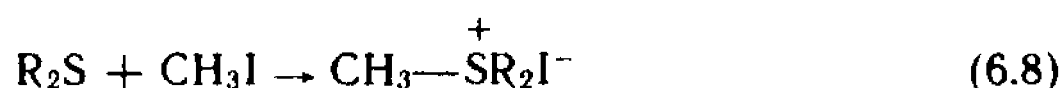
Взаимодействие щелочных солей алкилсульфидов с алкилгалогенидами приводит к диалкилсульфидам.



$$RSNa + R'Br \rightarrow R{-}S{-}R' + NaBr \qquad (6.7)$$

Диалкилсульфиды

Диалкилсульфиды практически не обладают оснóвными свойствами и не реагируют с кислотами. Однако в реакциях с алкилгалогенидами, особенно легко с метилиодидом, они выступают в качестве нуклеофилов, образуя сульфониевые соли.



$$R_2S + CH_3I \rightarrow CH_3{-}\overset{+}{S}R_2I^- \qquad (6.8)$$

Диалкилметилсульфонийиодид

При действии солей тяжелых металлов, например ртути или свинца, тиолы образуют труднорастворимые соли алкилсульфидов.

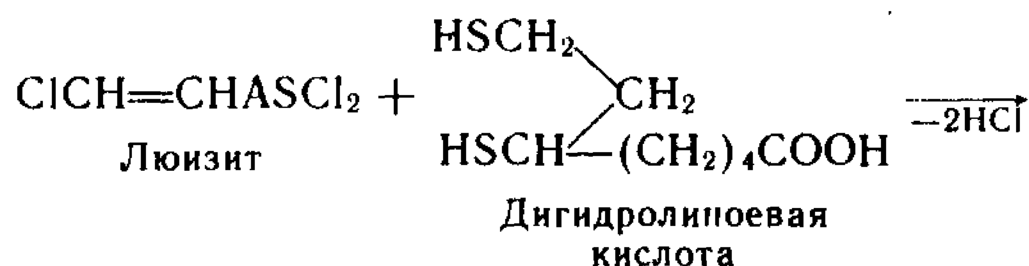


$$2\,CH_3SH + Pb(OCOCH_3)_2 \longrightarrow Pb(SCH_3)_2 + 2\,CH_3COOH$$

Метантиол — Ацетат свинца(II) — Метантиолят свинца(II)

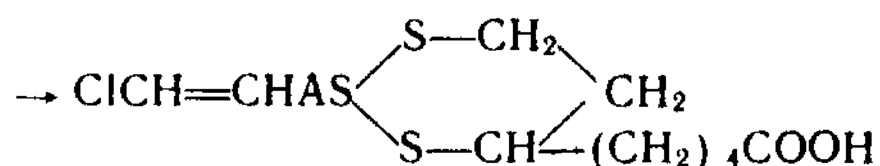


Тиоловые антидоты. Тяжелые металлы — ртуть, свинец, мышьяк, кадмий, сурьма и др., могут выступать в роли так называемых т и о л о в ы х я д о в в связи со способностью вступать во взаимодействие с тиольными группами ферментов и тем самым инактивировать последние. В частности, действие известного в годы первой мировой войны отравляющего вещества л ю и з и т а связано с ингибированием кофактора оксидазных ферментов — д и г и д р о л и п о е в о й к и с л о т ы (см. 8.3).



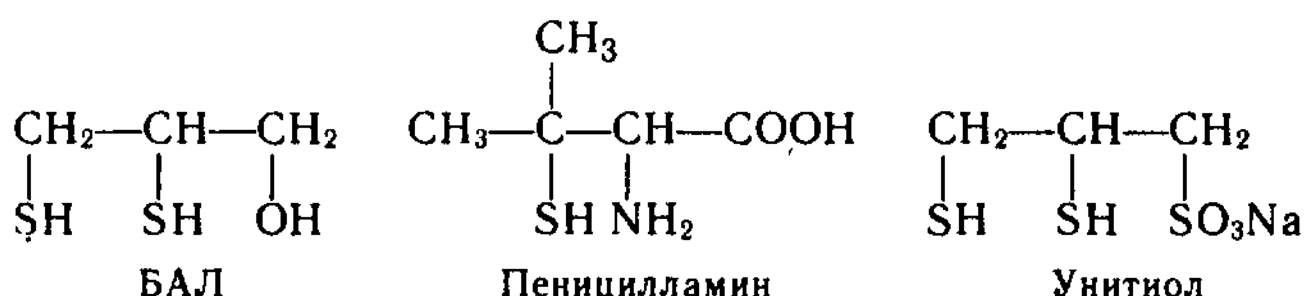
$$ClCH{=}CHAsCl_2 + \begin{matrix} HSCH_2 \diagdown \\ \quad CH_2 \\ HSCH \diagup {-}(CH_2)_4COOH \end{matrix} \xrightarrow{-2HCl}$$

Люизит — Дигидролипоевая кислота



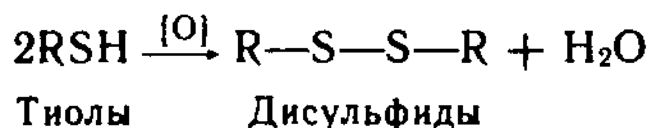
$$\rightarrow ClCH{=}CHAs\begin{matrix} \diagup S{-}CH_2 \diagdown \\ \qquad\quad CH_2 \\ \diagdown S{-}CH \diagup {-}(CH_2)_4COOH \end{matrix}$$

Основываясь на таком механизме отравляющего действия, был проведен поиск противоядий (антидотов) среди веществ с двумя близко расположенными тиольными группами (или тио- и аминогруппами). Одним из первых антидотов был 2,3-димеркаптопропанол-1, получивший название британского антилюизита (БАЛ). Это вещество способно связывать не только свободные молекулы яда, но и высвобождать дигидролипоевую кислоту из циклического соединения с люизитом.



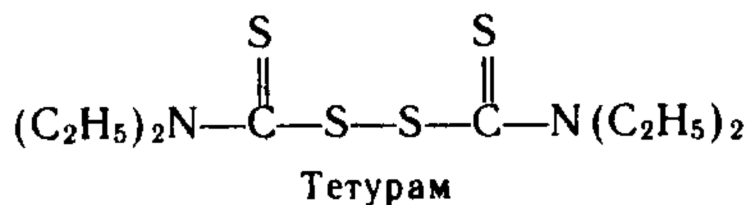
На образовании прочных комплексов с ионами тяжелых металлов основано использование и других поли- и гетерофукциональных тиолов, в частности 2-амино-3-меркапто-3-метилбутановой кислоты (пеницилламин) и 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия (унитиол) в качестве противоядий при отравлении соединениями тяжелых металлов.

Тиолы при действии даже слабых окислителей легко превращаются в дисульфиды.



В отличие от их кислородных аналогов (пероксидов) дисульфиды не обладают взрывчатыми свойствами.

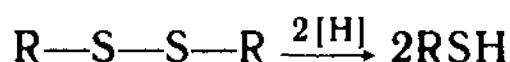
Дисульфидная группа присутствует в тетураме (антабус) — одном из эффективных препаратов, применяемых при лечении алкоголизма.



Тетурам

Действие тетурама основано на его способности задерживать окисление этанола на уровне ацетальдегида (видимо, блокируя фермент *ацетальдегидоксидазу*). Последний, накапливаясь в организме, вызывает крайне неприятные ощущения.

При действии восстановителей дисульфиды могут быть превращены в тиолы.

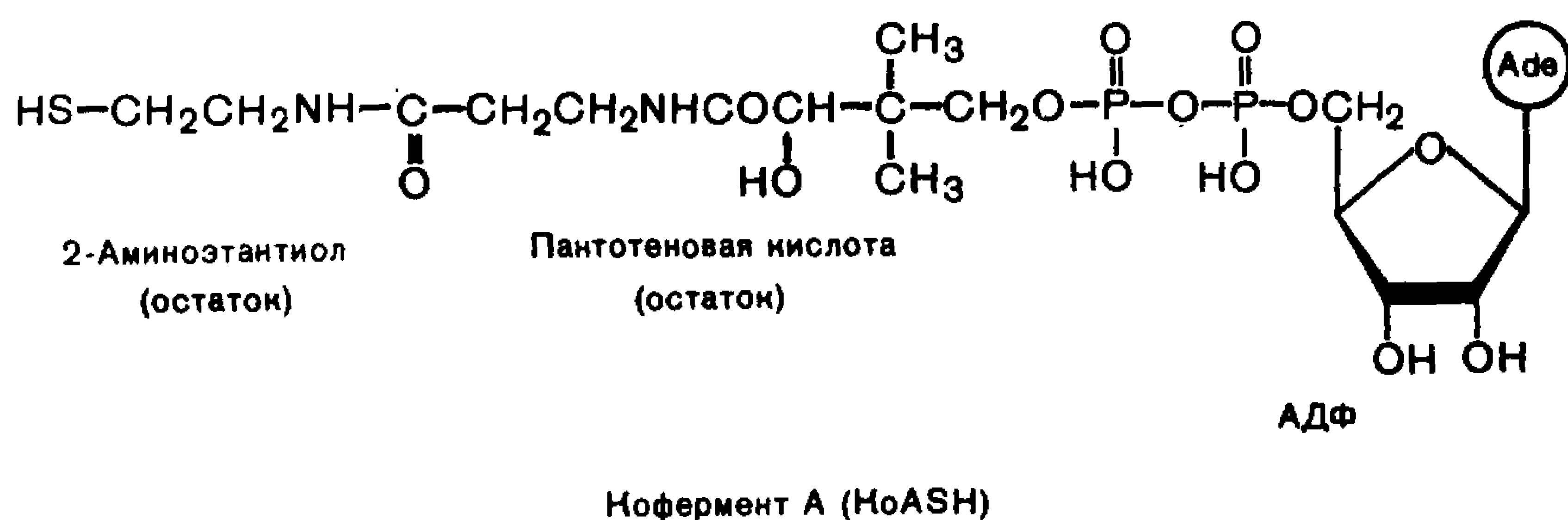


Обратимая реакция окисления тиолов в дисульфиды играет большую роль в протекающих в организме процессах.

Тиольная функция содержится в некоторых α-аминокислотах, входящих в состав белков (см. 11.1.1).



Кофермент А. Наиболее распространенным представителем тиолов в организме является кофермент А (кофермент ацилирования), обычно обозначаемый как КоASH, чтобы показать, что он функционирует в качестве тиола. В его состав входят три компонента — 2-аминоэтантиол, пантотеновая кислота (см. 11.2.2) и аденозиндифосфат (АДФ, см. 13.3). Пантотеновая кислота образует с одной стороны амидную связь с 2-аминоэтантиолом, а с другой — сложноэфирную связь с остатком АДФ.



Кофермент А (КоASH)

Кофермент А играет важную роль в процессах обмена веществ, в частности активирует карбоновые кислоты, превращая их в реакционноспособные сложные эфиры тиолов (см. 7.3.2).

6.4. АМИНЫ

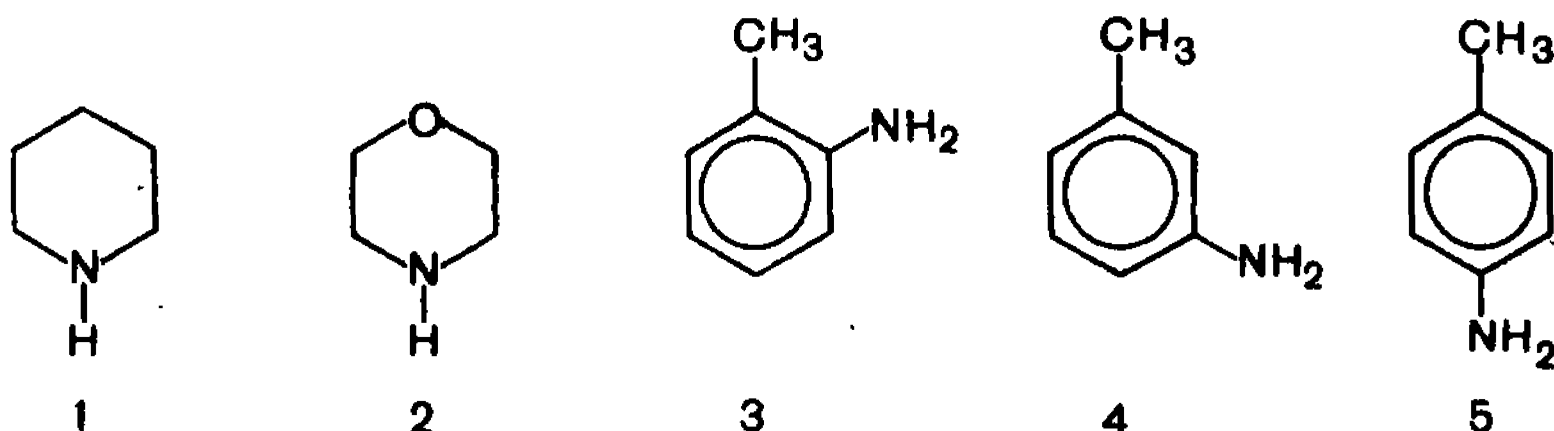
● Органические соединения, содержащие в своем составе аминогруппу, называются аминами.

С другой стороны амины можно рассматривать как производные аммиака, в котором один или несколько атомов водорода замещены на органические радикалы (табл. 6.4). В зависимости

Таблица 6.4. **Амины**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула или номер соединения	т. пл., °C	т. кип., °C
Алифатические			
Метиламин	CH_3NH_2	—92	—6
Этиламин	$CH_3CH_2NH_2$	—80	17
Бензиламин	$C_6H_5CH_2NH_2$	—	185

Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула или номер соединения	т. пл., °С	т. кип., °С
Диметиламин	$(CH_3)_2NH$	−96	7,5
Диэтиламин	$(C_2H_5)_2NH$	−39	55
Триметиламин	$(CH_3)_3N$	−117	3
Триэтиламин	$(C_2H_5)_3N$	−115	89
Пиперидин	1	−13	106
Морфолин	2	−6	129
Гидроксид тетраметиламмония	$(CH_3)_4N^+OH^-$	135	—
Ароматические			
Анилин	$C_6H_5NH_2$	−6	184
2-Аминотолуол (*о*-толуидин)	3	−28	200
3-Аминотолуол (*м*-толуидин)	4	−30	203
4-Аминотолуол (*п*-толуидин)	5	44	200
Дифениламин	$(C_6H_5)_2NH$	53	302
Трифениламин	$(C_6H_5)_3N$	127	365
Смешанные			
N-Метиланилин	$C_6H_5NHCH_3$	−57	196
N, N-Диметиланилин	$C_6H_5N(CH_3)_2$	3	194

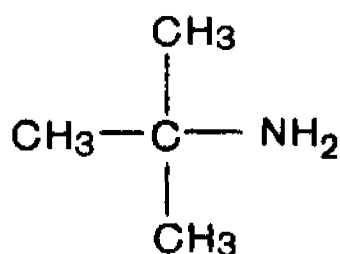


от числа замещенных атомов водорода различают первичные, вторичные и третичные амины. Следует обратить внимание на иное использование этих понятий в применении к аминам, где они означают число атомов углерода, с которыми непосредственно связан атом азота.

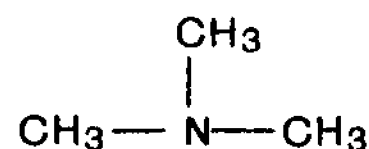
Первичный амин

Вторичный амин

Третичный амин







трет-Бутиламин

Метилэтиламин

Триметиламин

Существуют и соли четырехзамещенного аммония, например хлорид тетраметиламмония $(CH_3)_4N^+Cl^-$. Соответствующее ему основание, гидроксид тетраметиламмония $(CH_3)_4N^+OH^-$, представляет собой сильное основание, аналогичное гидроксидам щелочных металлов, так как связь с гидроксильной группой здесь ионная.

В зависимости от природы органических радикалов амины могут относиться к алифатическому, ароматическому или гетероциклическому ряду, а также быть смешанными.

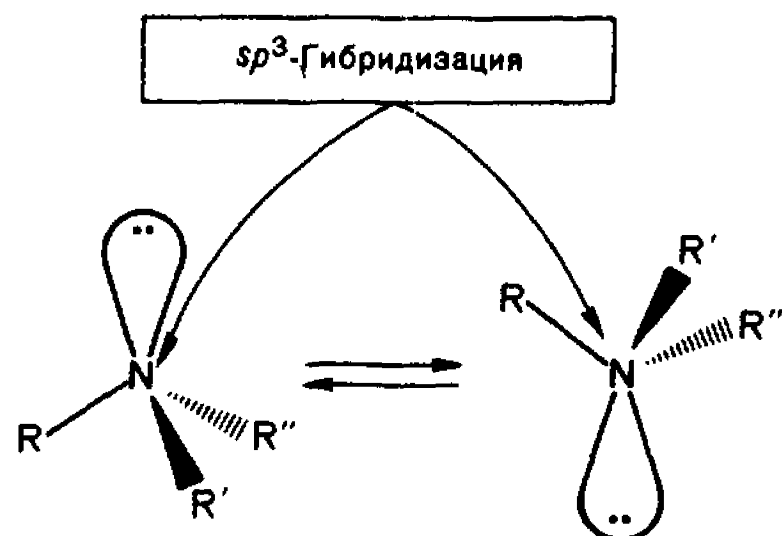


1-Фенилпропанамин-2 (фенамин, первичный амин, стимулятор ЦНС)

Дифениламин (вторичный амин)

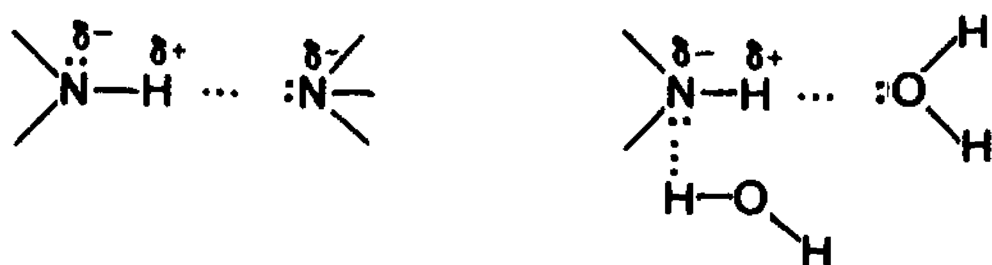
N, N-диметиланилин (третичный амин)

Атом азота в алифатических аминах имеет *пирамидальное* строение. Соединения с тремя различными заместителями у азота хиральны, однако вследствие чрезвычайно легкой инверсии (обращения конфигурации) энантиомеры у аминов обычно не могут быть выделены.



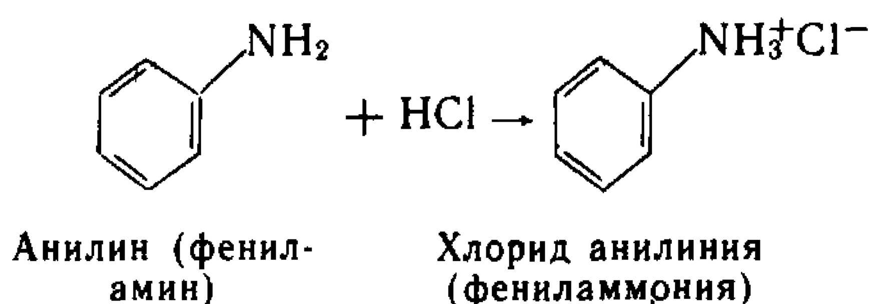
В ароматических аминах атом азота имеет *плоское* строение, что, видимо, связано с сопряжением пары *n*-электронов азота с π-электронами бензольного кольца (*р*,π-сопряжение) (см. 2.3.2). (см. 2.3.2).

Амины достаточно полярны, поэтому первичные и вторичные амины образуют межмолекулярные водородные связи. За счет водородных связей с водой амины хорошо в ней растворяются.

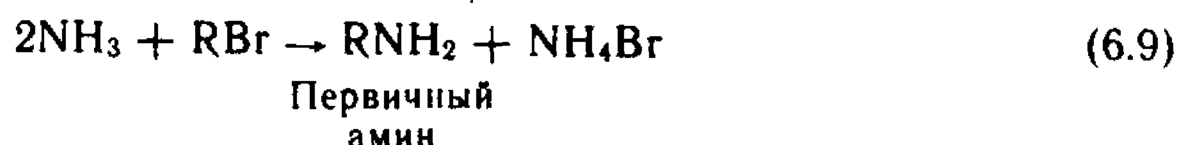


Однако способность к межмолекулярной ассоциации аминов выражена в гораздо меньшей степени, чем у более полярных гидроксилсодержащих соединений.

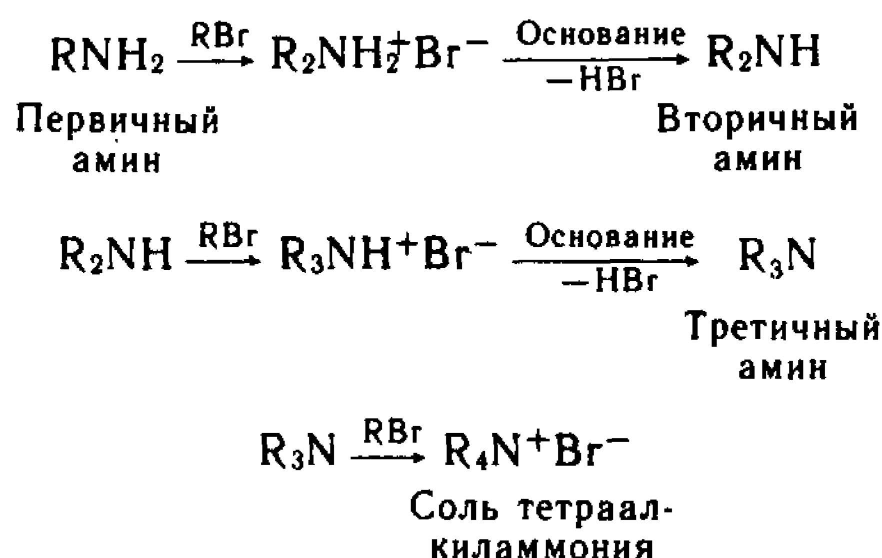
За счет наличия неподеленной пары электронов у атома азота все амины являются слабыми основаниями (см. 4.4, табл. 4.2). Большинство из них образует соли с кислотами.



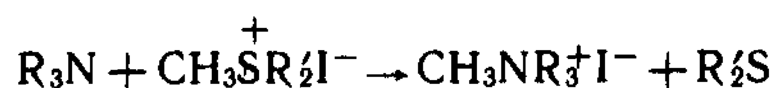
Аммиак и амины участвуют в реакциях нуклеофильного замещения как нуклеофилы. Так, при действии избытка аммиака алкилгалогениды превращаются в первичные амины.



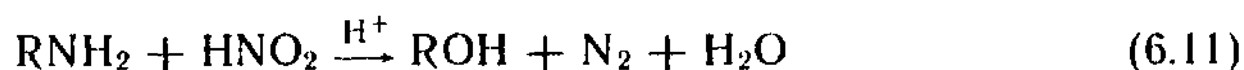
При избытке алкилгалогенида образовавшийся на первой стадии первичный амин превращается затем во вторичный и далее третичный амины и, наконец, соль тетраалкилзамещенного аммония.



Все эти реакции могут рассматриваться как **реакции алкилирования** аммиака и аминов алкилгалогенидами. В качестве алкилирующих средств по отношению к аминам могут использоваться также алкилсульфониевые соли. При этом к атому азота амина переносится, прежде всего, метильная группа.



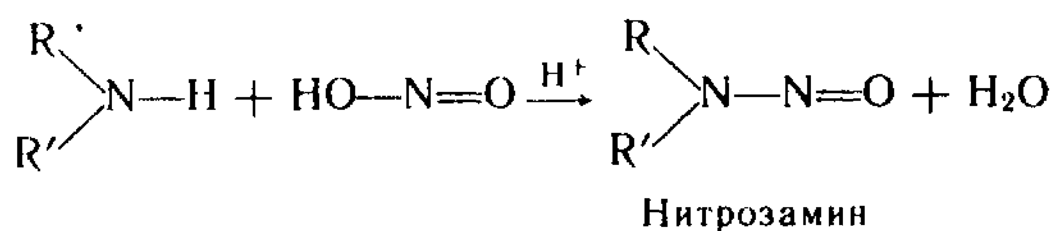
Важным превращением первичных аминов является удаление из их молекулы аминогруппы — **реакция дезаминирования**. В лабораторных условиях для этих целей используется азотистая кислота в кислой среде. Первичный амин при этом превращается в спирт.



$$RNH_2 + HNO_2 \xrightarrow{H^+} ROH + N_2 + H_2O \qquad (6.11)$$

Первичные ароматические амины реагируют аналогично, образуя фенолы.

Действие азотистой кислоты на вторичные амины приводит к нитрозаминам.



$$R'R''N—H + HO—N{=}O \xrightarrow{H^+} R'R''N—N{=}O + H_2O$$

Нитрозамин

Нитрозамины относятся к сильным канцерогенам. Они обсуждаются в настоящее время в качестве веществ, способствующих возникновению рака. Дело в том, что нитраты, содержащиеся в растениях, могут в организме восстанавливаться в нитриты и реагировать в желудке с вторичными аминами, входящими в состав пищевых продуктов или лекарственных веществ по приведенному выше уравнению с образованием нитрозаминов.

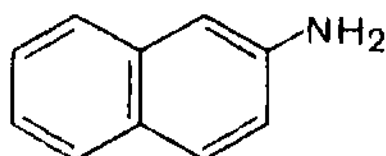


Медико-биологическое значение аминов и их применение в народном хозяйстве. Амины используются в качестве органических оснований.

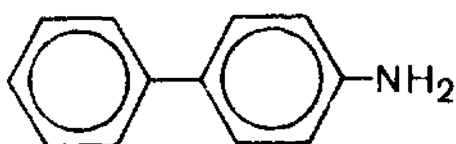
Анилин и другие ароматические амины нашли широкое применение в качестве полупродуктов в производстве красителей, взрывчатых веществ и лекарственных средств, в частности сульфаниламидных препаратов (см. 9.4).

Многие амины довольно токсичны. Анилин и другие ароматические амины являются кровяными и нервными ядами. Легко проникают в организм человека через кожу или при вдыхании паров.

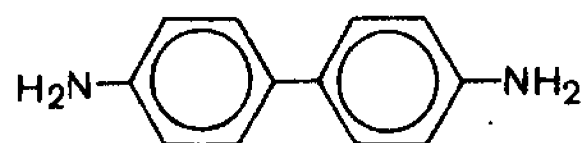
Предполагавшаяся ранее сильная канцерогенность анилина в дальнейшем не нашла подтверждения. Более опасными оказались аминопроизводные нафталина и дифенила, такие как 2-аминонафталин, 4-аминодифенил и бензидин, вызывающие раковые опухоли у человека.



2-Аминонафталин



4-Аминодифенил



Бензидин

Анилин оказывает жаропонижающее действие, однако не применяется в медицине в силу своей токсичности.

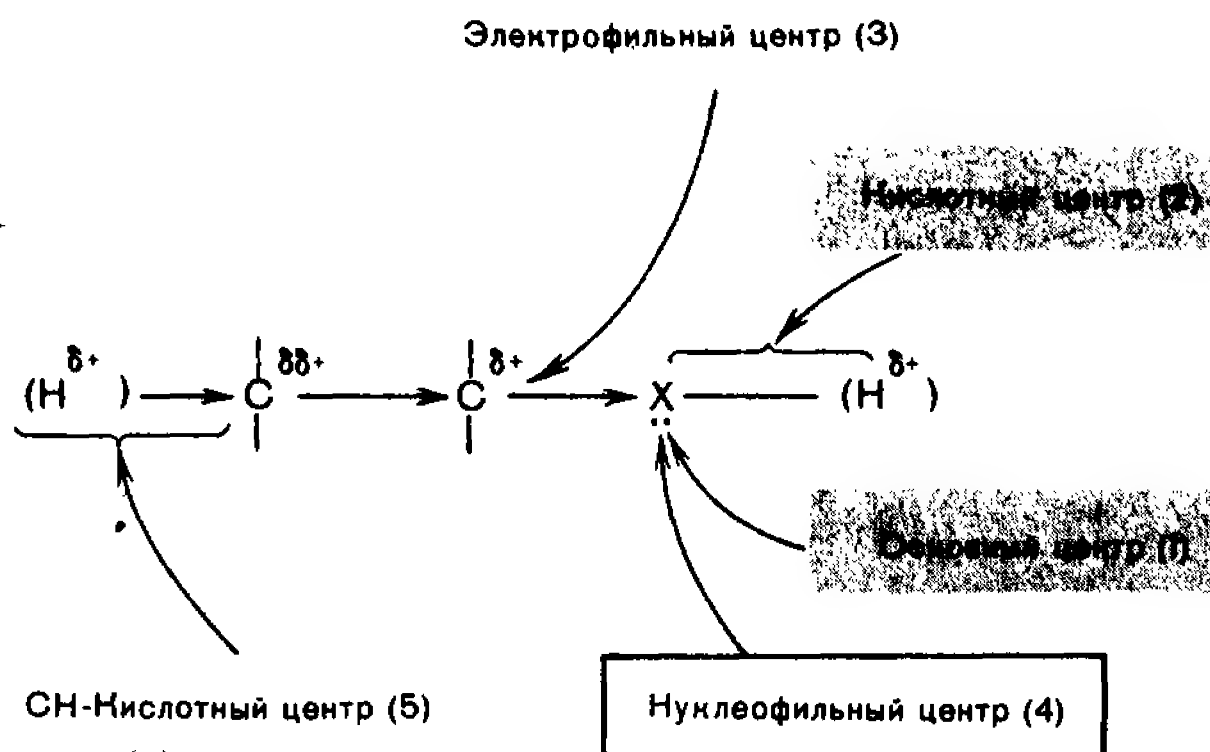
В организме так называемые биогенные амины образуются путем декарбоксилирования α-аминокислот (см. 11.1.5).

Многие природные биологически активные вещества содержат в своем составе аминогруппу. Наиболее известны среди них нуклеиновые кислоты (см. 13.2), алкалоиды (см. 10.6), антибиотики (см. 10.7) и витамины (см. 14.2.2). В основе физиологи-

ческого действия аминов лежит их способность к образованию водородных, ковалентных или ионных связей с активным центром рецептора. Интересно, что аминогруппа в наиболее активных соединениях чаще всего бывает ионизирована при физиологических значениях pH.

6.5. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

В галогенопроизводных, спиртах, тиолах и аминах алифатического ряда sp^3-гибридизованный атом углерода связан одинарной σ-связью с гетероатомом функциональной группы. Гетероатомы — элементы с более высокой электроотрицательностью, чем углерод, и электроны σ-связи смещены в их сторону. С другой стороны, гетероатом имеет по крайней мере одну пару *n*-электронов. Схематически распределение электронной плотности в рассматриваемых монофункциональных производных углеводородов с учетом передачи электронного влияния электроноакцепторного гетероатома по σ-связям можно представить следующим образом (атомы водорода, указанные в скобках, могут отсутствовать или быть замещены на органические радикалы).



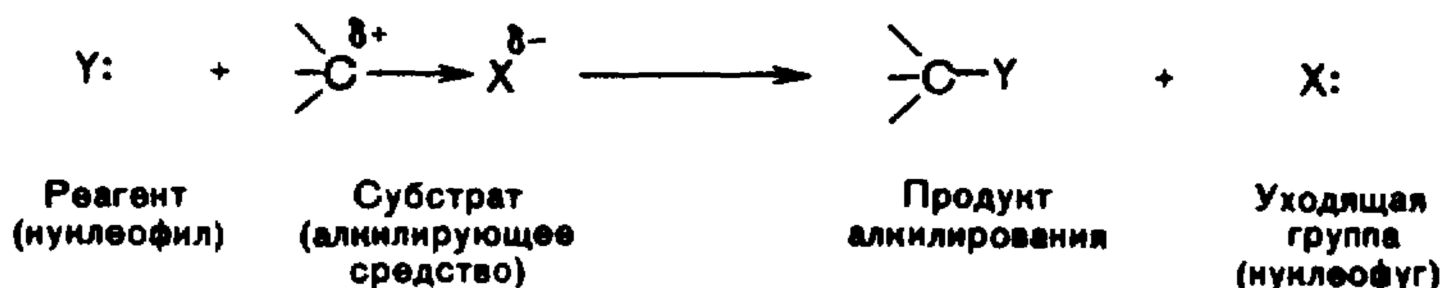
Показанное распределение электронной плотности обусловливает реакционную способность этих соединений. В их молекулах имеется основный (1) и может присутствовать кислотный (2) центры, определяющие их кислотно-основные свойства. Наличие электрофильного центра (3) предопределяет возможность нуклеофильной атаки. Поэтому данные соединения являются потенциальными субстратами в **реакциях нуклеофильного замещения** S_N.

С другой стороны, спирты, тиолы и амины в таких реакциях сами могут быть нуклеофильными реагентами либо за счет

присутствия в их молекулах нуклеофильного центра (4), либо в результате образования анионов за счет разрыва связи гетероатом — водород.

Наконец, наличие в некоторых соединениях слабого СН-кислотного центра (5) приводит к тому, что при действии сильных оснований эти соединения могут быть субстратами в **реакциях отщепления** *E*. Все это свидетельствует о широком диапазоне реакционной способности рассматриваемых соединений. Основное внимание в настоящем разделе будет уделено реакциям нуклеофильного замещения.

В ходе реакции нуклеофильного замещения атакующий реагент (нуклеофил) отдает субстрату свою пару электронов, за счет которой образуется связь между атомом углерода субстрата и нуклеофилом, а уходящая группа (нуклеофуг) отщепляется со своей парой электронов. Данный процесс можно рассматривать также как алкилирование нуклеофила.



В приведенном уравнении реакции намеренно не обозначены заряды: нуклеофил и нуклеофуг могут быть заряжены отрицательно или быть нейтральными, а субстрат и продукт — либо нейтральны, либо заряжены положительно. Конкретные примеры реакций нуклеофильного замещения рассмотрены выше (уравнения 6.1—6.11). В суммарном виде на рис. 6.1 приведены реакционные частицы, непосредственно принимающие участие собственно в стадии нуклеофильного замещения некоторых реакций алкилирования.

Для успешного осуществления реакции нуклеофильного замещения необходимо, чтобы уходящая группа (нуклеофуг) была более стабильной, имела меньшую энергию по сравнению с атакующим нуклеофилом. Лучшие уходящие группы — наиболее слабые основания (а соответствующие им сопряженные кислоты — наиболее сильные). К хорошо уходящим группам относятся галогенид-ионы (уравнения 6.1—6.4, 6.7—6.9). В отличие от галогенид-ионов сильные основания, например гидроксид-ион HO^-, алкоксид-ион RO^-, амид-ион NH_2^-, являются плохо уходящими группами. Поэтому их прямое нуклеофильное замещение осуществить не удается. В таких случаях используют общий прием, заключающийся в преобразовании плохо уходящей группы в хорошо уходящую группу. Для этого обычно переводят в субстрате уходящую группу (нуклеофуг) в ониевую, чтобы она в дальнейшем отщепилась в виде нейтральной молекулы. В случае спиртов это достигается проведением реакции в условиях кислотного катализа (уравнение 6.5).

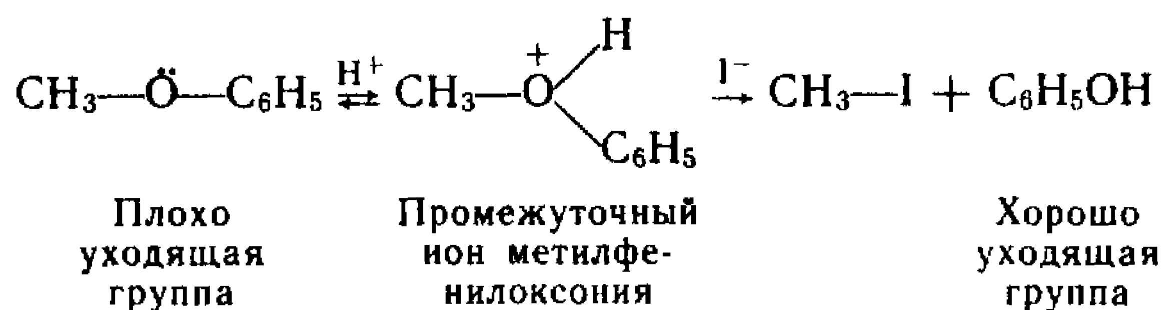
Реакция (номер)	Нуклеофил		Субстрат		Продукт		Нуклеофуг
(6.1)	HO^-	+	R–Cl	⟶	R–OH	+	Cl^-
(6.2)	HS^-	+	R–Br	⟶	R–SH	+	Br^-
(6.4)	RO^-	+	R′–Cl	⟶	R′–OR	+	Cl^-
(6.5)	Cl^-	+	$R\text{–}\overset{+}{O}H_2$	⟶	R–Cl	+	H_2O
(6.6)	Br^-	+	$CH_3\text{–}\overset{+}{O}(H)C_6H_5$	⟶	CH_3–Br	+	C_6H_5OH
(6.8)	R–S–R	+	CH_3I	⟶	$CH_3\text{–}\overset{+}{S}R_2$	+	I^-
(6.9)	NH_3	+	R–Br	⟶	$R\text{–}\overset{+}{N}H_3$	+	Br^-
(6.10)	R_3N	+	$CH_3\text{–}\overset{+}{S}R'_2$	⟶	$CH_3\text{–}\overset{+}{N}R_3$	+	R′SR′
(6.11)	H_2O	+	$R\text{–}\overset{+}{N}_2$	⟶	$R\text{–}\overset{+}{O}H_2$	+	N_2

Рис. 6.1. Реакции алкилирования как реакции нуклеофильного замещения S_N.



Уходящей группой в данной реакции является молекула воды, а в качестве субстрата выступает протонированная по кислороду молекула спирта. В ряде случаев такие ониевые ионы удавалось фиксировать спектральными методами.

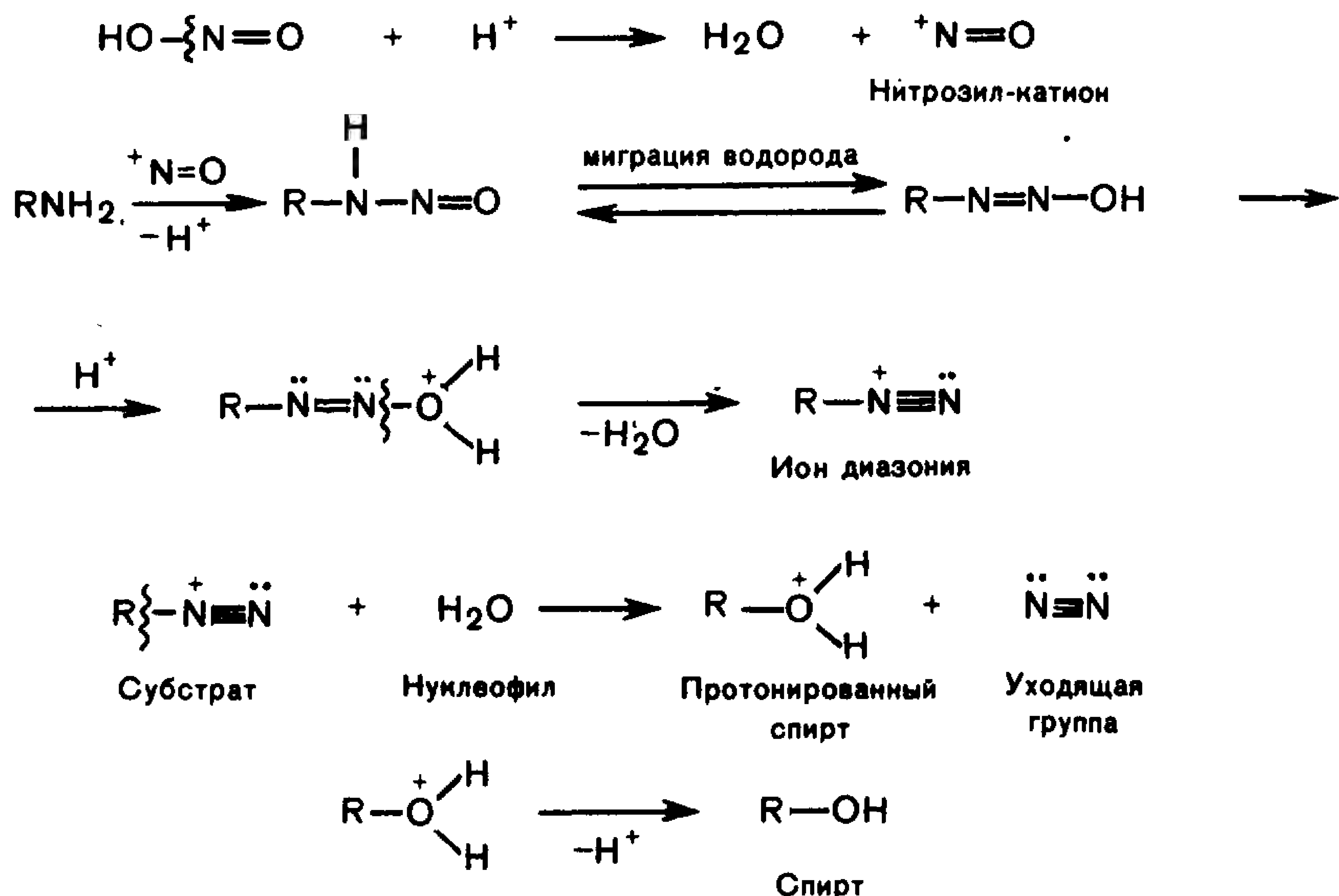
Аналогично проходит процесс расщепления простой эфирной связи галогеноводородными кислотами (уравнение 6.6). Уходящей группой здесь является молекула фенола (или спирта в случае диалкиловых эфиров).



При метилировании аминов S-метилсульфониевыми солями (уравнение 6.10) ониевая группировка уже присутствует в сульфониевой соли.

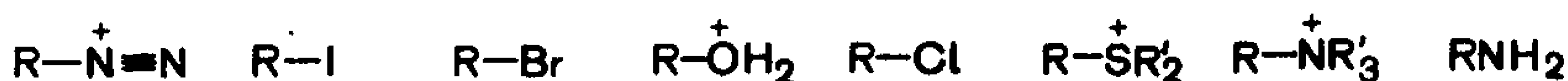
Группы SH, NH_2, NHR, NR_2 представляют собой чрезвычайно плохие уходящие группы. Их замещение даже после превращения в ониевые ионы обычно осуществить не удается. Однако нуклеофильное замещение группы NH_2, например на группу OH, в первичных алифатических и ароматических аминах может быть осуществлено путем их взаимодействия с азотистой кислотой (уравнение 6.11).

Механизм реакции дезаминирования (уравнение 6.11) сложен. Первичный амин первоначально превращается в ион диазония, уходящей группой в котором является молекула азота — одна из лучших уходящих групп.



Цветом выделена стадия, представляющая собственно реакцию нуклеофильного замещения. Отметим, что в ионе диазония, т. е. субстрате, претерпевающем нуклеофильное замещение, с атомом углерода связан опять-таки ониевый атом (в данном случае атом азота).

Порядок понижения способности уходящих групп (нуклеофугов) замещаться в реакциях нуклеофильного замещения представлен ниже.



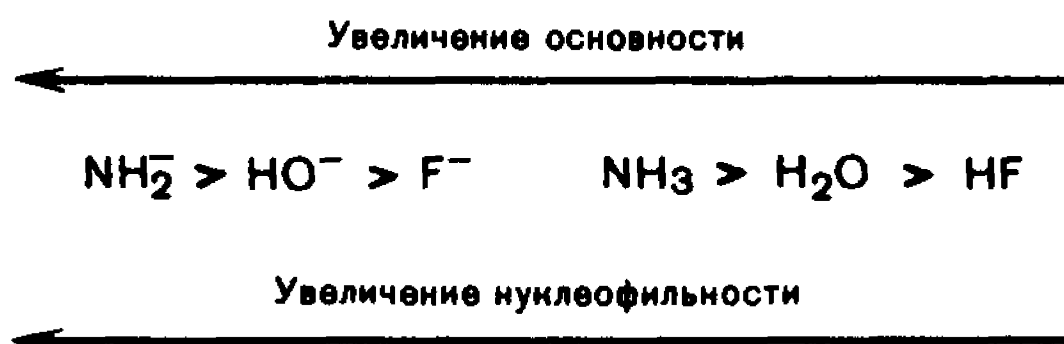
Оценить относительную силу нуклеофилов и нуклеофугную способность уходящих групп в реакциях алкилирования (уравнения 6.1—6.10) и тем самым предсказать их направление можно на основании величины кислотности сопряженных им кислот (см. табл. 4.1 и 4.2).

Нуклеофильность можно определить как способность к взаимодействию с атомом углерода, несущим частичный положительный или полный положительный заряд (т. е. сродство к углероду). В первом приближении нуклеофильность изменяется параллельно основности (см 4.4).

Нуклеофил, несущий отрицательный заряд, всегда сильнее своей сопряженной кислоты (нейтральной молекулы).



В периодах периодической системы нуклеофильность и основность изменяются параллельно, увеличиваясь с уменьшением электроотрицательности элемента, т. е. его способности притягивать электроны.



Так, в ряду нейтральных нуклеофилов наиболее сильными являются амины (уравнения 6.7—6.9). Спирты, вода и фенолы обладают гораздо более низкой нуклеофильностью и используются обычно в реакциях нуклеофильного замещения в виде соответствующих анионов (уравнения 6.6 и 6.7).

Однако нуклеофильность не всегда изменяется параллельно основности. Например, в группах периодической системы сверху вниз основность ослабевает, в то время как нуклеофильность возрастает. Так, тиолят-ионы RS^- в соответствии с предсказаниями теории ЖМКО (см. 4.4.2) более нуклеофильны (но менее основны), чем алкоголят-ионы RO^-, а для галогенид-ионов обычный порядок нуклеофильности следующий:



Это связывают с тем, что в меньших по размеру нуклеофилах заряд более сконцентрирован и поэтому они лучше сольватированы молекулами растворителя, которые препятствуют взаимодействию нуклеофила с субстратом. В результате тиосоединения более активны в реакциях с алкилгалогенидами и способны в ряде случаев выступать в качестве нуклеофильных реагентов по отношению к кислородсодержащим субстратам.

Более детальное рассмотрение влияния различных факторов на протекание реакций нуклеофильного замещения невозможно без учета тонких особенностей их механизма.

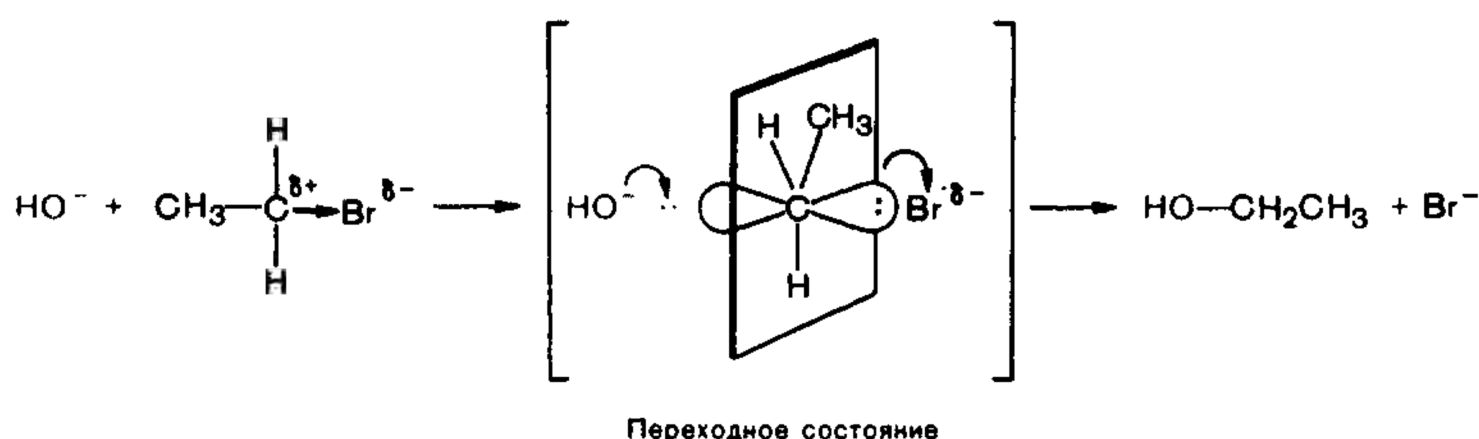
6.6. МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Нуклеофильное замещение может протекать по двум основным механизмам — бимолекулярному (ассоциативному) и мономолекулярному (диссоциативному). При бимолекулярном механизме атакующая частица постепенно вытесняет уходящую группу. Образование новой и разрыв старой связи происходят одновременно (синхронно). При мономолекулярном механизме сначала происходит медленная ионизация связи углерод — гетероатом в субстрате, а затем быстрая атака реагентом по атому углерода в образовавшейся положительно заряженной частице.

Бимолекулярное нуклеофильное замещение S_N2. По этому механизму обычно происходит образование спирта при обработке первичного алкилгалогенида водным раствором гидроксида натрия средней концентрации.



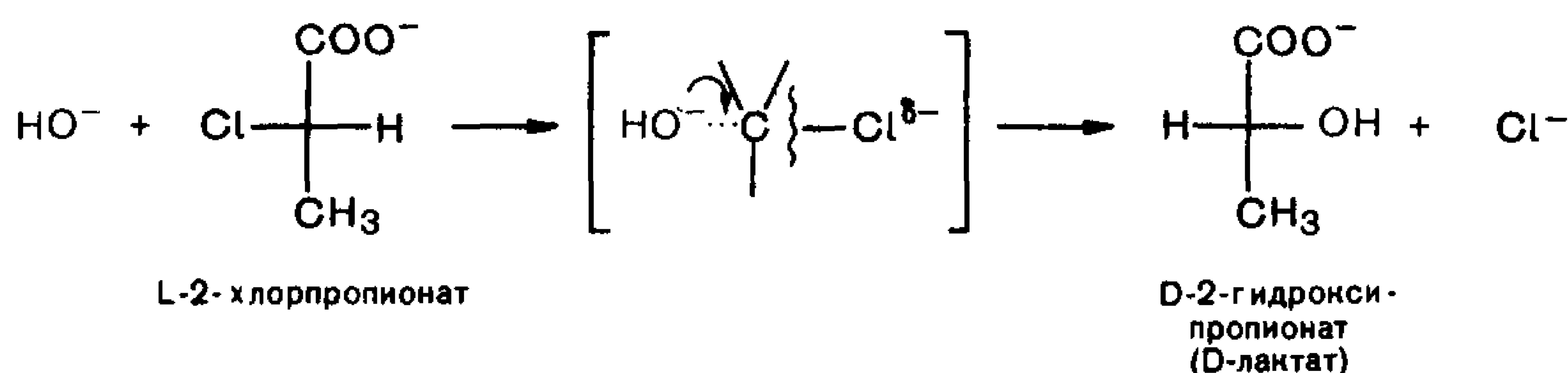
Атакующая нуклеофильная частица — гидроксид-ион HO^- — постепенно вытесняет уходящую группу бромид-ион Br^-. Скорость реакции зависит от концентрации как субстрата C_2H_5Br, так и реагента NaOH. Образование новой связи С—О и разрыв старой С—Br связи происходят одновременно. Процесс является синхронным и включает переходное состояние, в котором отрицательный заряд распределяется между атакующей и уходящей группами.



Переходное состояние

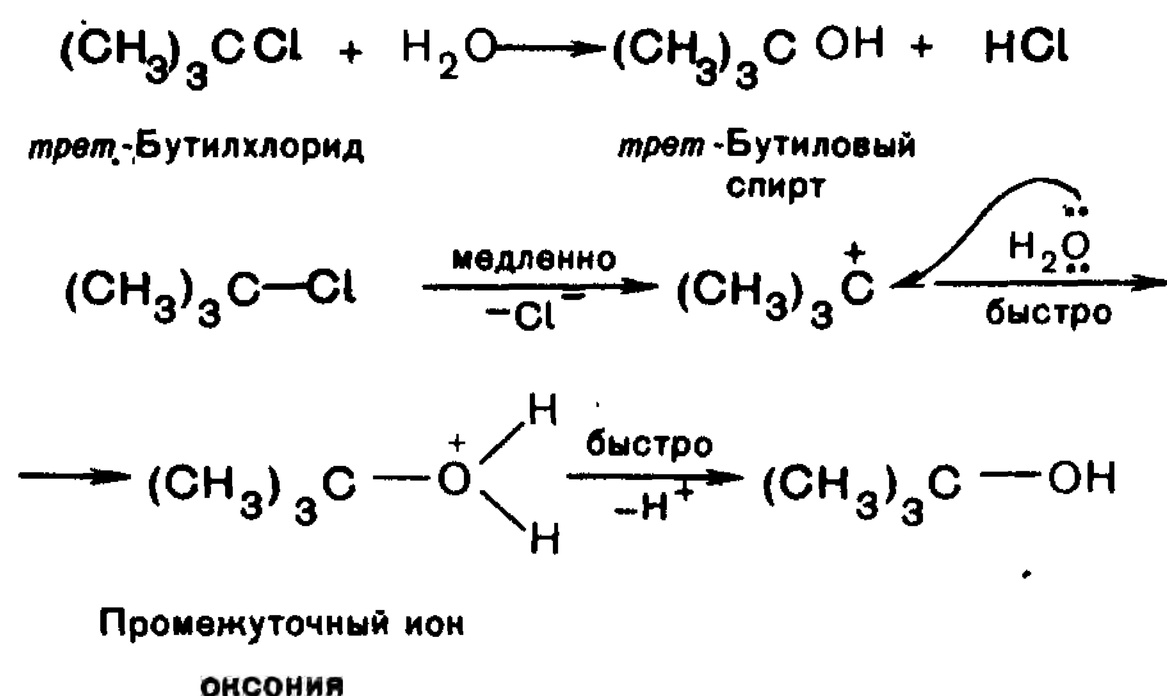
В переходном состоянии три нереагирующие связи лежат в одной плоскости, а входящая гидроксильная группа и уходящий атом брома расположены на прямой, перпендикулярной этой плоскости. Нуклеофильная атака осуществляется с тыла, и если реакционным центром в субстрате является асимметрический

атом углерода, то имеет место обращение конфигурации. Например, при реакции L-2-хлорпропионата с водным раствором щелочи, протекающей по S_N2-механизму, образуется D-2-гидроксипропионат — соединение с конфигурацией, противоположной конфигурации исходного галогенопроизводного.

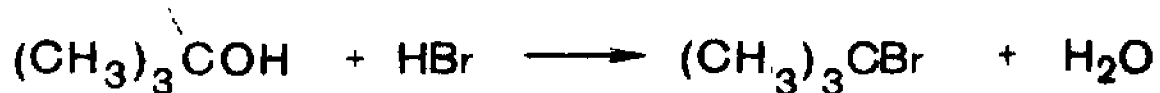


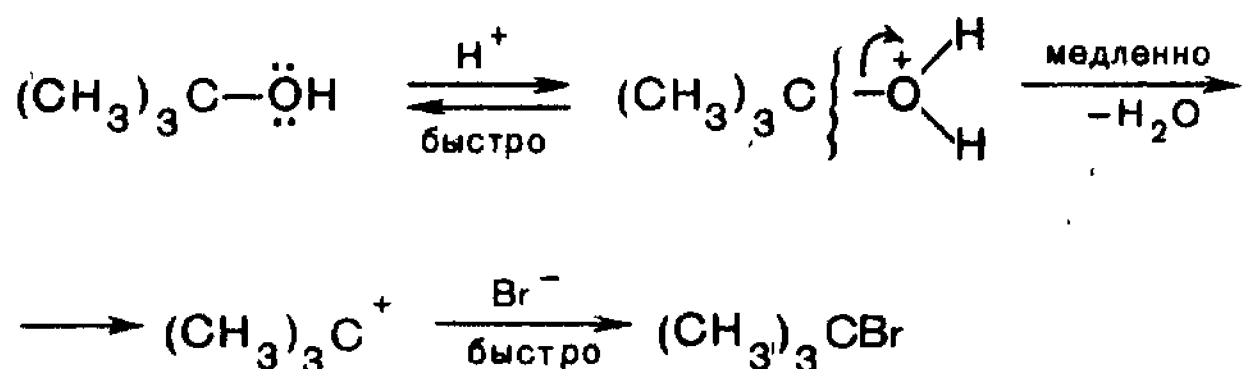
По S_N2-механизму протекают описанные выше реакции алкилирования (уравнения 6.1—6.10) с участием первичных и вторичных субстратов, а также ферментативные реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода в организме.

Мономолекулярное нуклеофильное замещение S_N1. По этому механизму происходит нуклеофильное замещение в третичных алкилгалогенидах и спиртах. Реакция типа S_N1 не является синхронным процессом и состоит из двух основных стадий. В первой стадии, определяющей скорость процесса в целом, участвует только молекула субстрата, которая относительно медленно диссоциирует (под воздействием среды) с образованием карбокатиона и уходящей группы. Поэтому скорость реакции не зависит от концентрации нуклеофила. Нуклеофил в следующей стадии быстро атакует карбокатион, образуя конечный продукт реакции. Примером может служить гидролиз *трет*-бутилхлорида избытком воды.



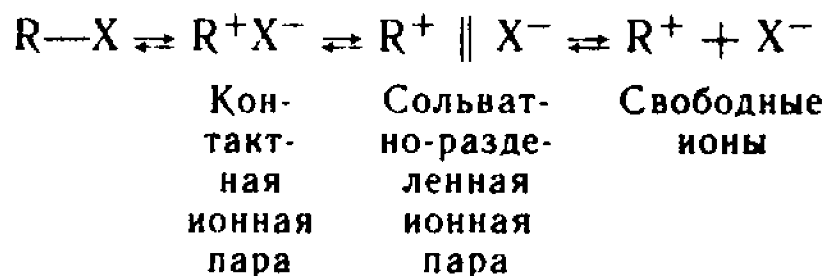
По аналогичному механизму происходит обратная реакция — замена гидроксильной группы на галоген, например при взаимодействии *трет*-бутилового спирта с концентрированной бромоводородной кислотой. Однако в этом случае, как и в реакции типа S_N2, нуклеофильному замещению предшествует быстрое протонирование спирта, необходимое для превращения плохо уходящей группы HO^- в хорошо уходящую группу — молекулу воды.





В случае оптически активных веществ при S_N1-процессах наблюдается *рацемизация*. Карбокатион имеет плоскую конфигурацию, поэтому может быть атакован нуклеофилом с одинаковой вероятностью с обеих сторон плоскости, в которой лежат три σ-связи sp^2-гибридизованного атома углерода, что приводит к образованию равных количеств двух энантиомеров.

В ряде случаев при реализации S_N1-механизма предполагается, что конечные продукты образуются не из свободных карбокатионов, а из так называемых *ионных пар*. При этом различают контактные (тесные) и сольватно-разделенные (рыхлые) ионные пары.



$$R{-}X \rightleftarrows R^+X^- \rightleftarrows R^+ \parallel X^- \rightleftarrows R^+ + X^-$$

Контактная ионная пара; Сольватно-разделенная ионная пара; Свободные ионы

Реакционная способность R^+ в контактной и сольватно-разделенной ионных парах отличается от реакционной способности свободного карбокатиона, что отражается, например, на стереохимическом результате реакции.

Протеканию реакций по механизму S_N1 способствуют пространственные затруднения при реакционном центре (препятствующие подходу нуклеофила с противоположной стороны в S_N2-процессе), увеличение сольватирующей способности растворителя, а также стабилизация возникающего карбокатиона за счет электронных факторов. С учетом последнего обстоятельства способность соединений R—X вступать в S_N1-реакцию в случае одной и той же уходящей группы X соответствует ряду стабильности образующихся из них карбокатионов (см. 4.3).

Особенно высокая относительная стабильность карбокатионов аллильного и бензильного типов связана с участием соседней π-системы в делокализации положительного заряда (см. 4.3).

Способность насыщенных соединений типа R—X участвовать в реакциях нуклеофильного замещения по механизму S_N1 или S_N2 существенно зависит от строения радикала R. Обычно объемистые заместители затрудняют подход нуклеофила к реакционному центру. При переходе от метильных производных к субстратам с первичными, вторичными и третичными радикалами скорость реакций S_N2 уменьшается. Поэтому в реакции алкилирования (уравнение 6.10) происходит, прежде всего, перенос метильной группы.

Таким образом, субстраты с **третичными** радикалами реагируют по S_N1, а с **первичными** — по S_N2-механизму. Соединения с **вторичными** радикалами могут реагировать-

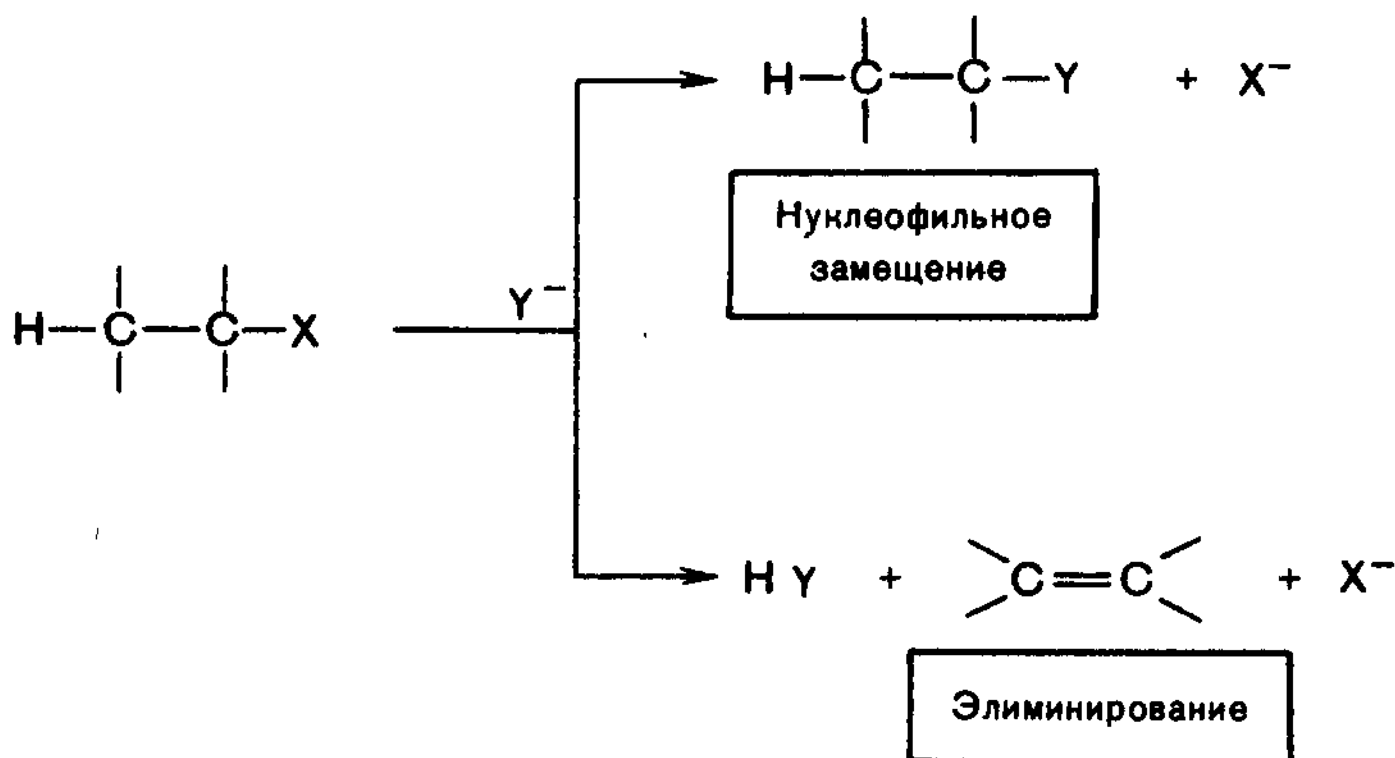
по любому механизму в зависимости от природы нуклеофила, уходящей группы и растворителя. Сильный нуклеофил благоприятствует протеканию реакций по механизму S_N2, а растворитель, обладающий хорошей сольватирующей способностью (например вода или водная муравьиная кислота) — по механизму S_N1, так как стабилизирует промежуточные карбокатионы за счет сольватации.

Межфазный катализ. При экспериментальном осуществлении реакций нуклеофильного замещения иногда вызывает затруднение подбор растворителя, одинаково хорошо растворяющего и субстрат и реагент. Например, при получении спиртов из галогенопроизводных субстрат, как правило, не растворим в воде, тогда как реагент, гидроксид натрия, напротив, хорошо растворим в воде и не растворяется в органических растворителях. В итоге субстрат и реагент практически не смешиваются и реакция идет крайне медленно.

В ряде случаев скорость таких реакций удается существенно увеличить, используя так называемый межфазный катализ. Функция катализатора заключается в переносе аниона-нуклеофила в органическую фазу. Катализаторами могут служить, например, четвертичные аммониевые соли $R_4N^+X^-$. Ионы R_4N^+ с достаточно большими группами R плохо сольватированы в воде и предпочтительно растворяются в органическом растворителе, увлекая за собой анионы-нуклеофилы.

6.7. РЕАКЦИИ ОТЩЕПЛЕНИЯ

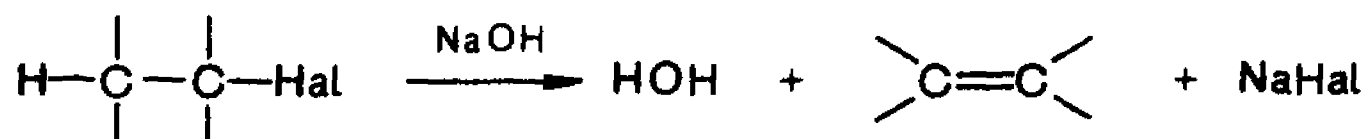
Наличие слабого CH-кислотного центра в монофункциональных производных углеводородов типа H—C—C—X (где X — галоген, OH, NR_3^+ и т. п. группы) предопределяет возможность его атаки основанием. Поскольку каждый нуклеофил в то же время является и основанием, в субстратах, содержащих β-водородные атомы, с реакцией нуклеофильного замещения конкурирует реакция отщепления (элиминирования).



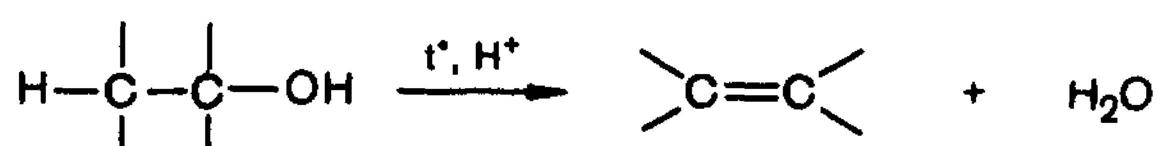
В определенных условиях такая реакция может стать основной и служить методом получения алкенов. Наиболее часто для

этого используется отщепление галогеноводородов от алкилгалогенидов и воды от спирта.

Д е г и д р о г а л о г е н и р о в а н и е алкилгалогенидов проводят под действием сильных оснований — концентрированного раствора гидроксида щелочного металла в спирте (спиртовая щелочь) или алкоксида (алкоголята) щелочного металла.



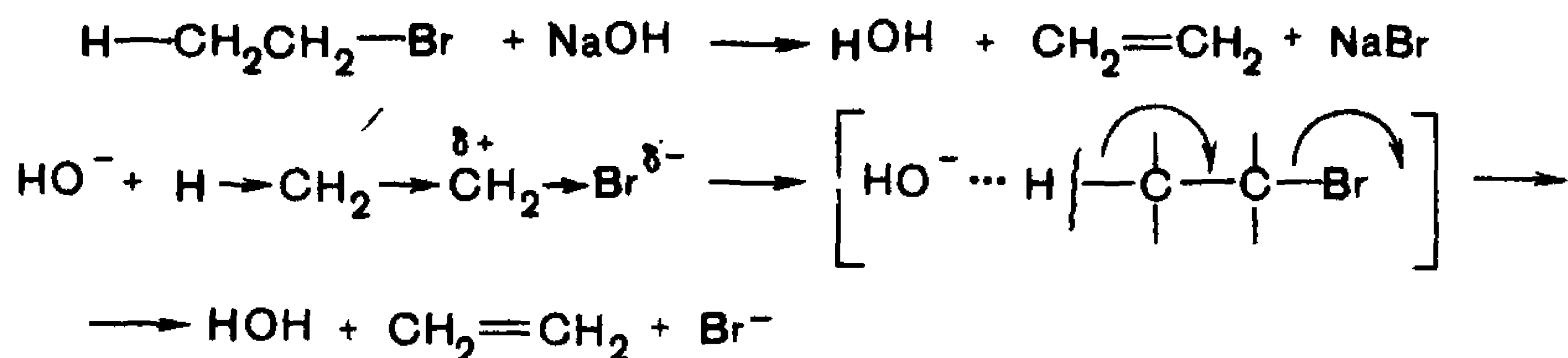
Д е г и д р а т а ц и я спиртов проводится при нагревании их в сильнокислой среде, например в присутствии концентрированных серной или фосфорной кислот.



Легче всего элиминирование проходит от третичных алкилгалогенидов и спиртов. В случае вторичных и особенно первичных производных реакция протекает в значительно более жестких условиях.

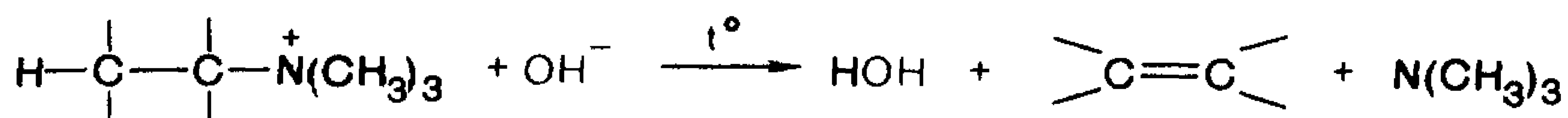
Реакции отщепления (элиминирования) могут протекать как по мономолекулярному, так и по бимолекулярному механизму.

Бимолекулярное отщепление (элиминирование) *E*2. С процессами S_N2-типа часто конкурирует реакция элиминирования *E*2. Этой реакции отщепления благоприятствуют повышенная температура и использование нуклеофилов, являющихся сильными основаниями. Такие нуклеофилы способны атаковать не только электронно-дефицитный атом углерода субстрата, связанный с электрофильным центром, но и СН-кислотный центр, находящийся у соседнего атома углерода, на котором за счет —*I*-эффекта гетероатома возникает частичный положительный заряд (слабый СН-кислотный центр). Примером *E*2 процесса служит образование этилена из этилбромида при действии концентрированной щелочью или спиртовым раствором алкоксида щелочного металла при нагревании.



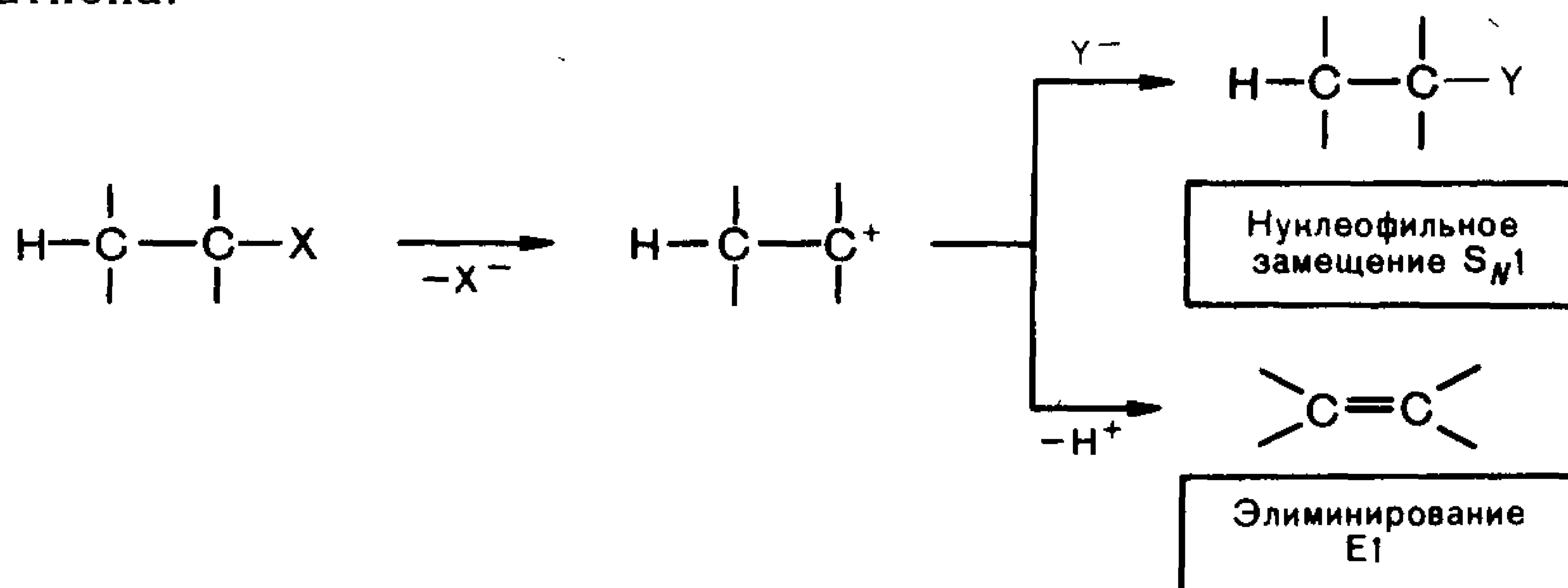
Реакция элиминирования *E*2 становится преобладающей при взаимодействии вторичных, а тем более третичных алкилгалогенидов с нуклеофилами — сильными основаниями.

Элиминирование $E2$ может сопровождать протекающее через ониевые интермедиаты нуклеофильное замещение в спиртах, тиолах, аминах и их производных. В частности, один из общих методов получения алкенов основан на расщеплении при нагревании четвертичных аммониевых оснований (гофмановский распад).

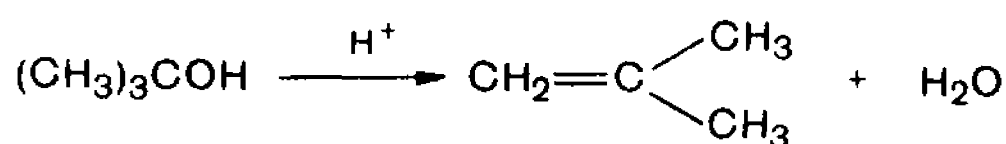


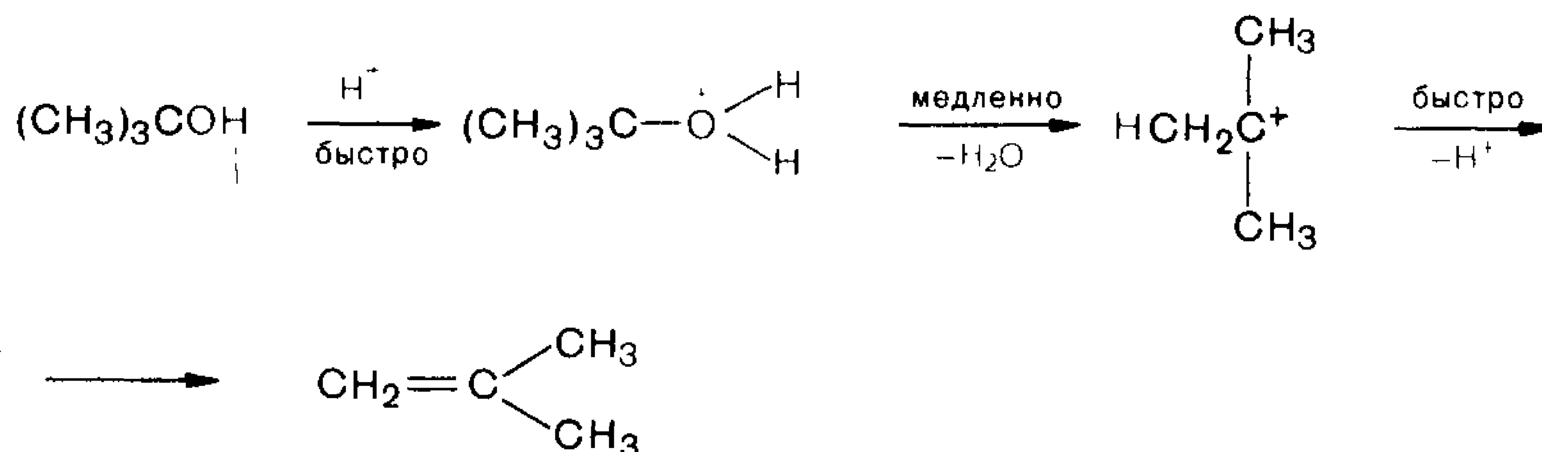
Мономолекулярное отщепление (элиминирование) $E1$. Многим процессам S_N1-замещения обычно сопутствуют реакции элиминирования $E1$. Это обусловлено возможностью стабилизации возникающего промежуточного карбокатиона (сильной CH-кислоты) иным путем — элиминированием протона от соседнего атома углерода. Реакции элиминирования $E1$ в заметной степени протекают при повышении температуры.

Процессы S_N1 и $E1$ имеют общую стадию образования карбокатиона.

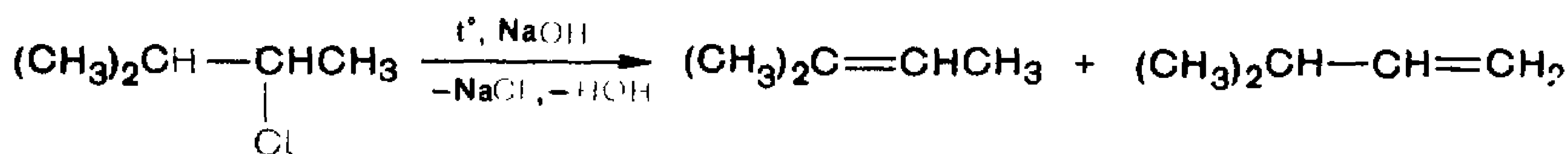


По механизму $E1$ протекает отщепление воды от третичных спиртов в сильнокислой среде (например в присутствии серной или фосфорной кислот).





В реакциях отщепления галогеноводорода от алкилгалогенида или воды от спирта наблюдается преимущественное отщепление протона от *наименее гидрогенизированного атома углерода* (правило Зайцева).

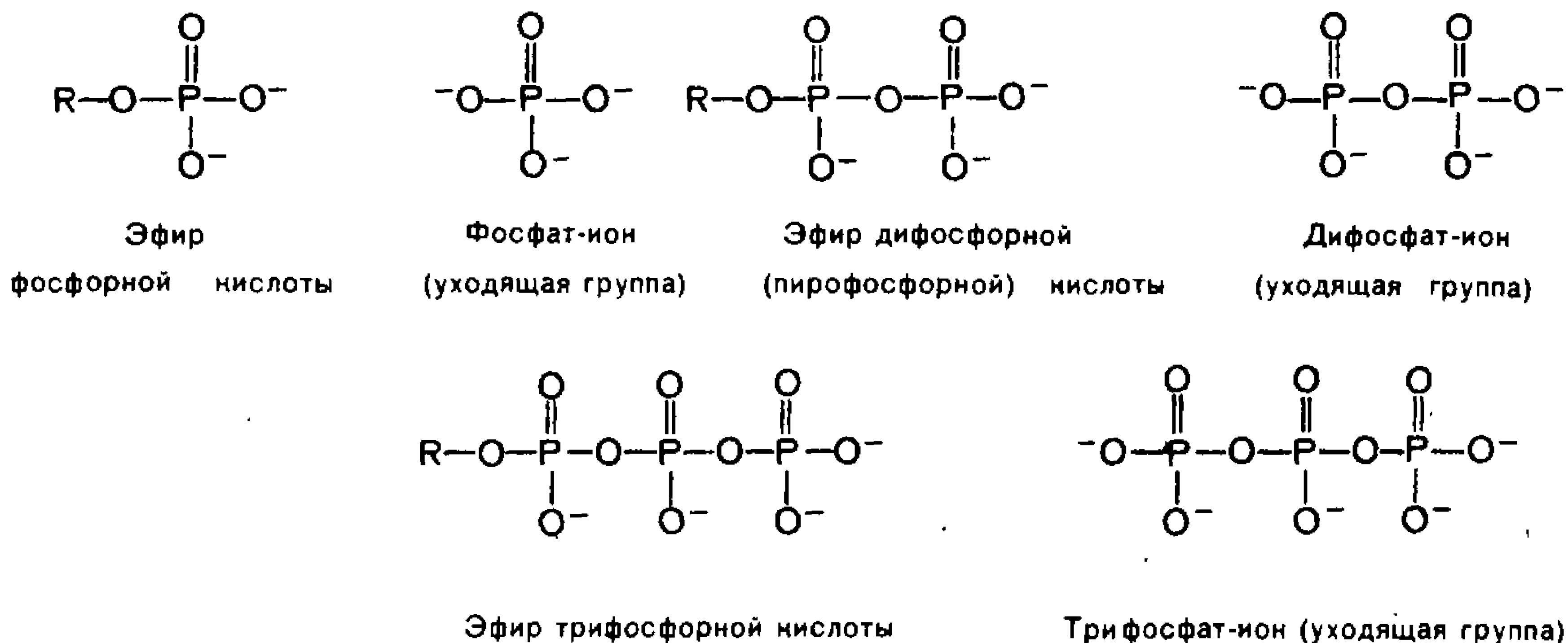


Правилу Зайцева подчиняются реакции отщепления, протекающие по *E*2 и *E*1 механизмам.



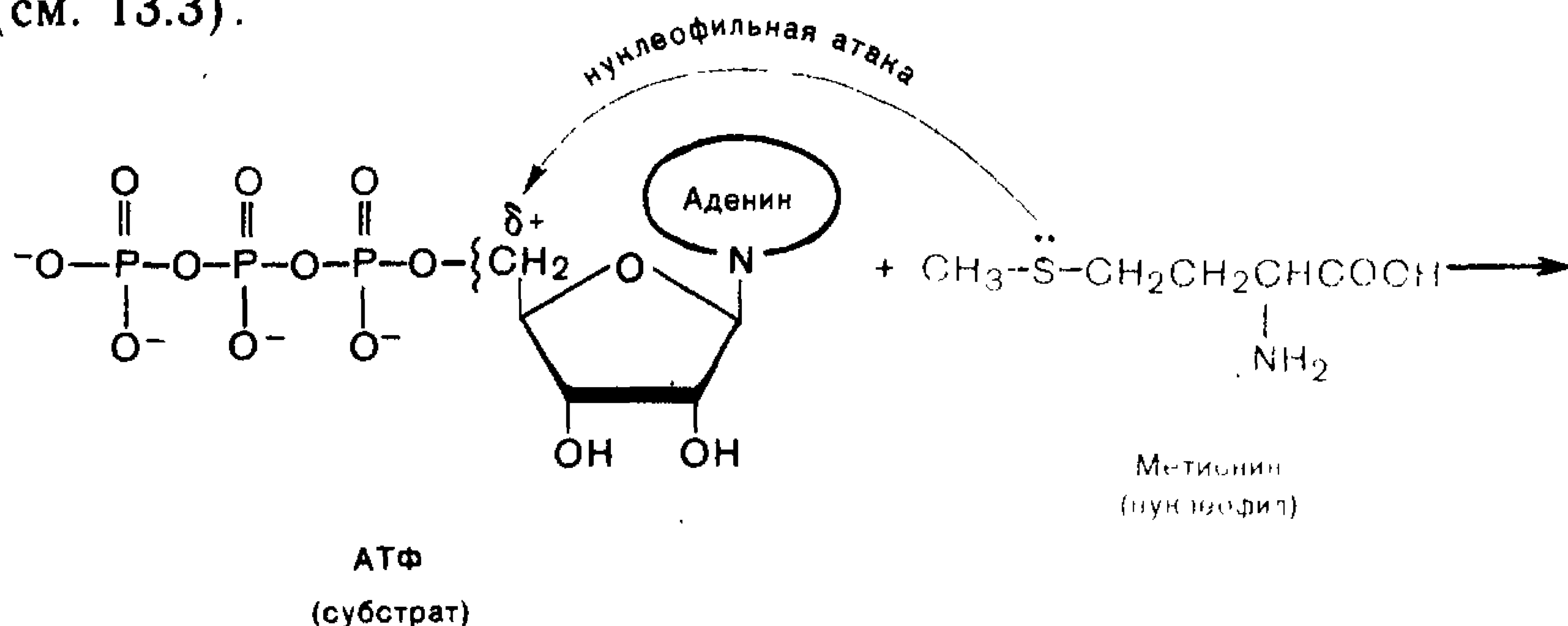
6.8. БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

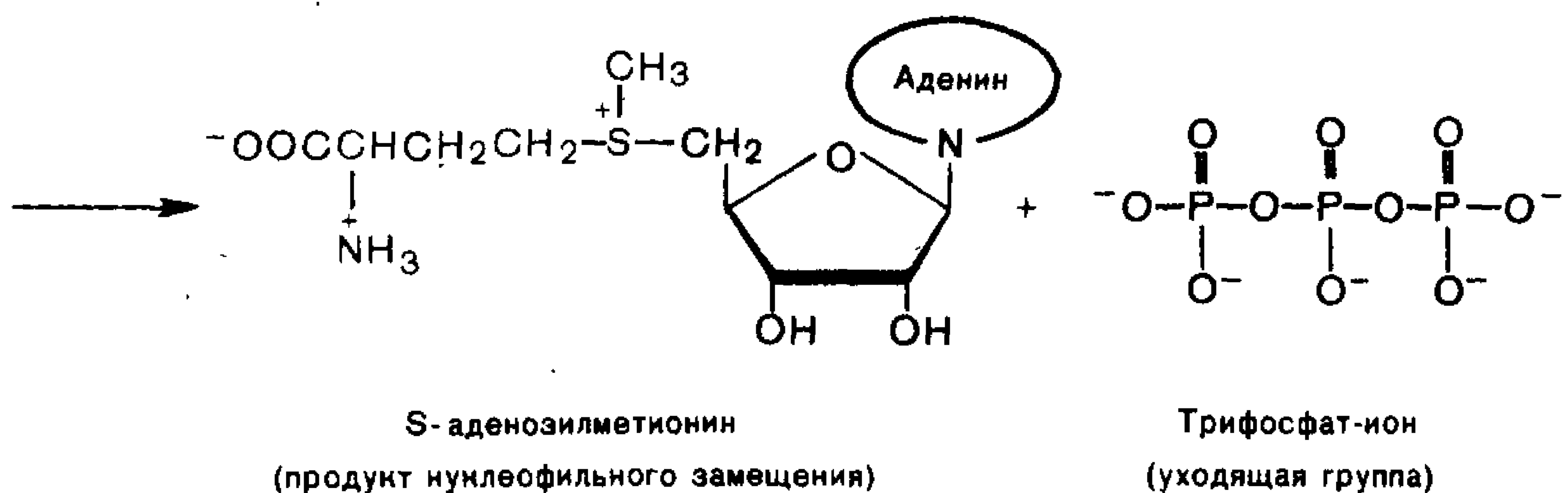
Замещение спиртовой группы в организме осуществляется, как правило, после ее превращения в эфиры фосфорной, дифосфорной (пирофосфорной) или трифосфорной кислот, поскольку анионы этих кислот являются весьма легко уходящими группами, что связано с высокой стабильностью фосфат-ионов (см. 4.4.1).



(эфиры фосфорных кислот и фосфат-ионы приведены в полностью ионизированной форме, т. е. в том состоянии, в котором они преимущественно существуют в физиологических условиях).

Примером такой реакции может служить синтез S-аденозилметионина из аминокислоты метионина (см. 11.1.1) и АТФ (см. 13.3).



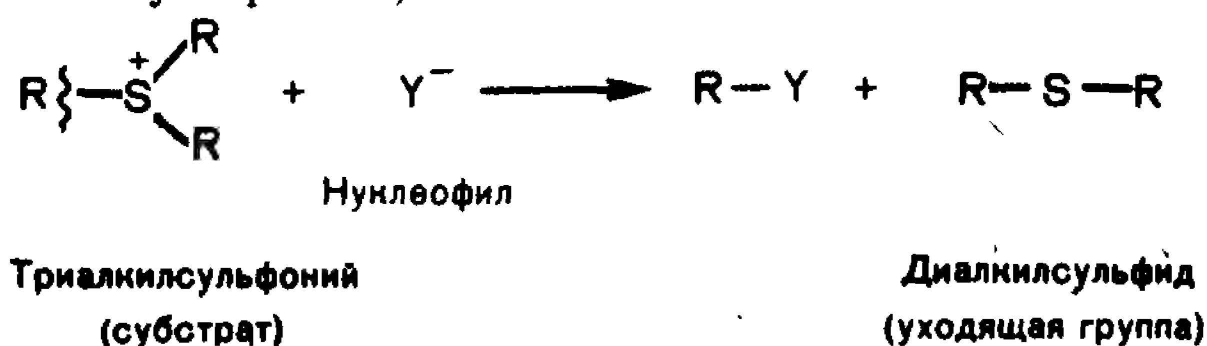


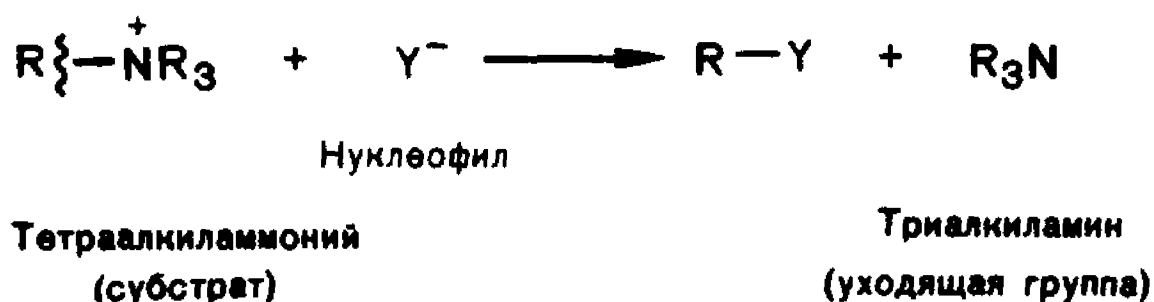
S-аденозилметионин (продукт нуклеофильного замещения)

Трифосфат-ион (уходящая группа)

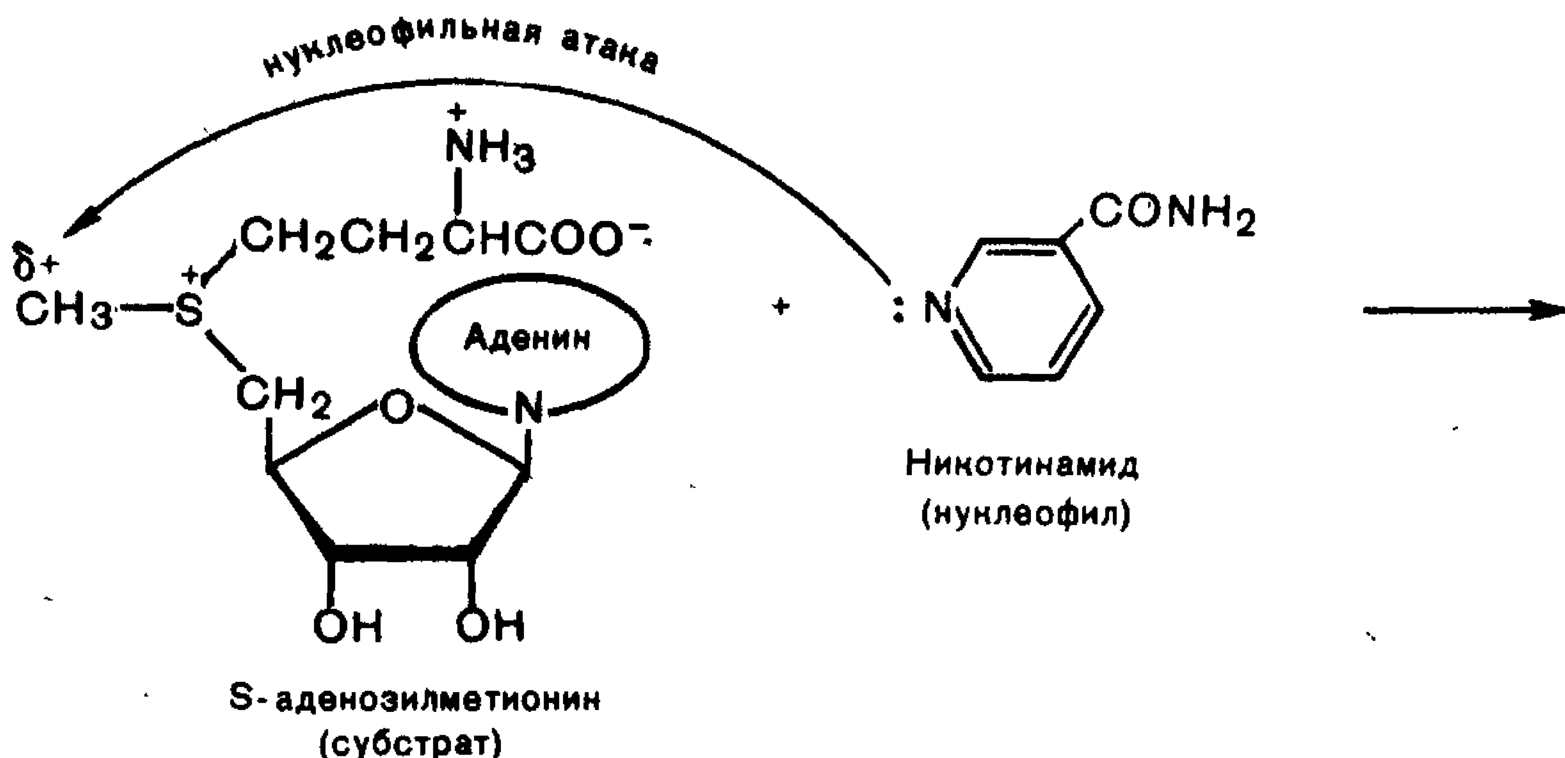
В ходе этой реакции осуществляется нуклеофильное замещение кислорода на серу.

Замещение тиогрупп по нуклеофильному механизму проходит после превращения их в соответствующие ониевые группировки (производные сульфония).

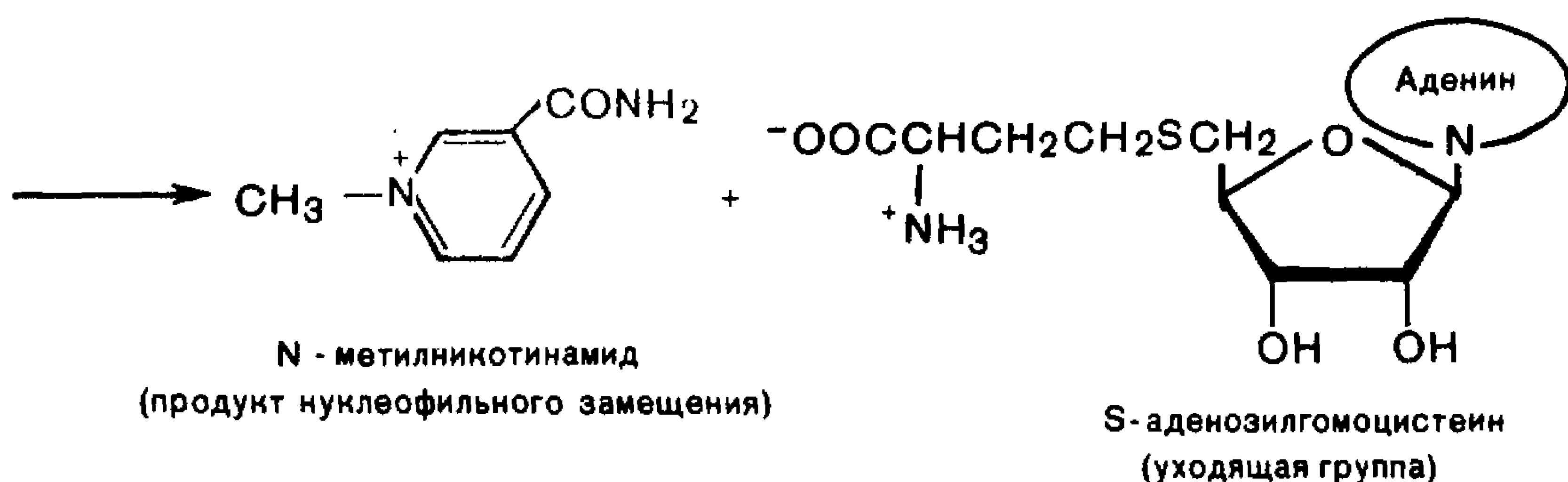




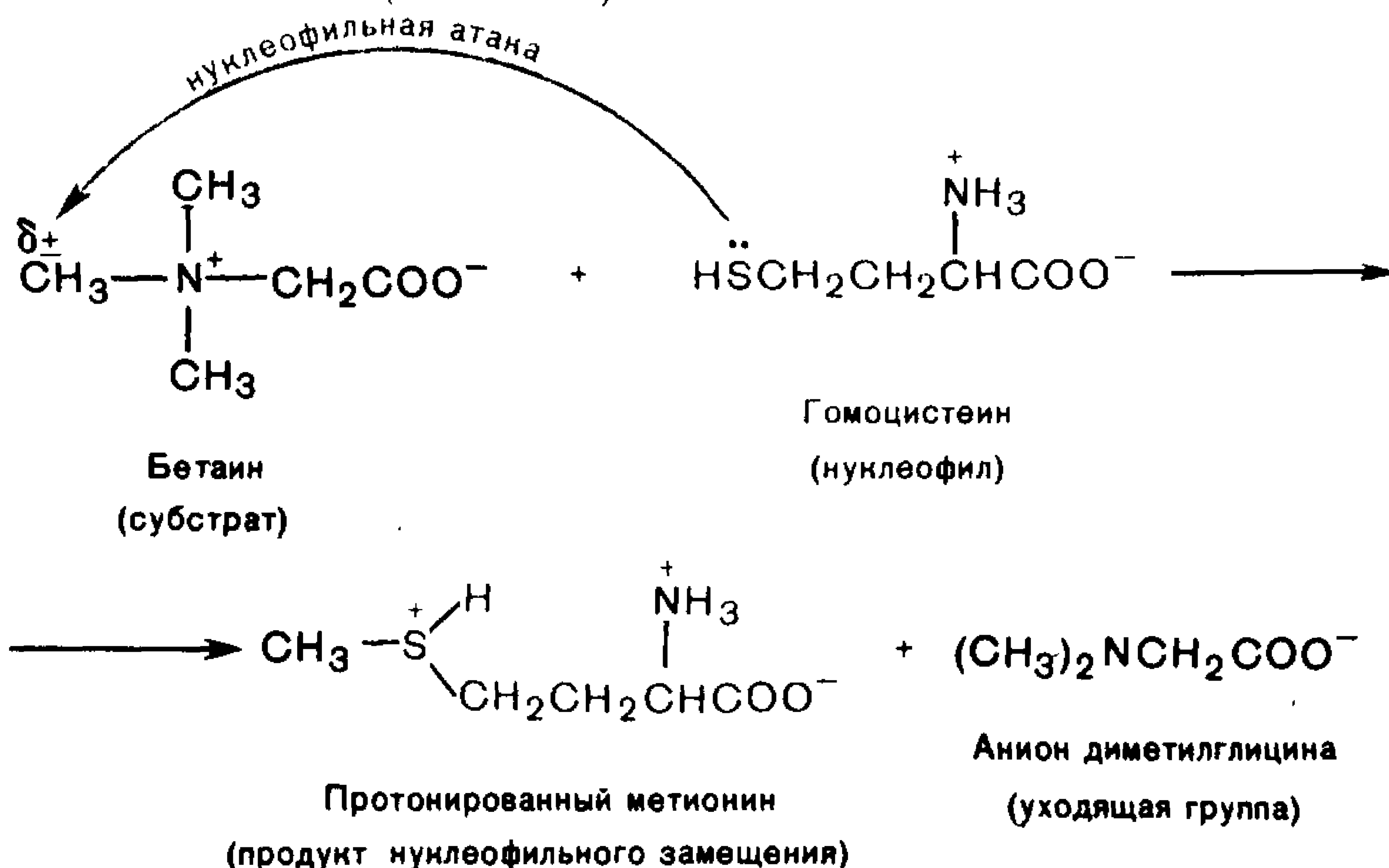
Эти реакции имеют чрезвычайно важное биологическое значение. Так, биологическое метилирование часто осуществляется при помощи S-метилсульфониевых солей. Наиболее универсальным донором метильных групп в организме является S-аденозилметионин. С его участием происходит метилирование аминов, например коламина, норадреналина (см. 9.3.5). В приведенном ниже примере S-аденозилметионин использован для метилирования пиридинового атома азота в никотинамиде.



S-аденозилметионин (субстрат)



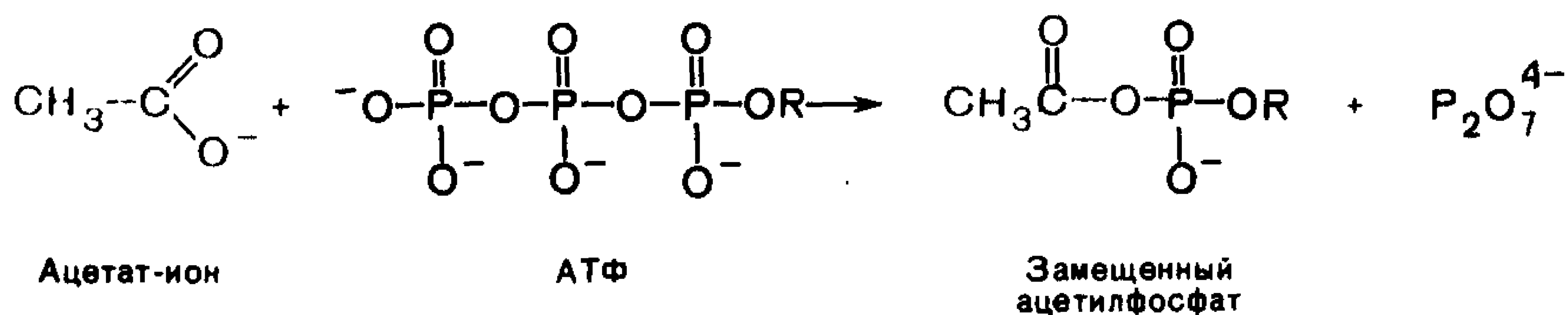
Биосинтез аминокислоты метионина включает перенос метильной группы от четвертичного атома азота бетаина, продукта окисления холина (см. 9.3.5).



Далее протонированный метионин, отщепляя протон, превращается в метионин (см. 11.1.1).

Ацилат-ион $RCOO^-$ вследствие мезомерной стабилизации проявляет свойства слабого нуклеофила. Однако в физиологических условиях (pH 7,3—7,4) он обладает более высокой реакционной способностью и превосходит сильные нуклеофилы RNH_2 или HO^-, так как в нейтральных условиях последние обычно полностью протонированы.

Примером нуклеофильной реакции ацилат-иона in vivo может служить образование замещенных ацетилфосфатов в результате расщепления связи P—O в нуклеотиде АТФ (см. 13.3) под действием ацетат-иона (нуклеофильное замещение у атома фосфора).



▲ **Основные понятия и термины**

Производные углеводородов с σ-связью углерод — гетероатом
— галогенопроизводные
— спирты
— фенолы
— простые эфиры
— пероксиды
— виниловые эфиры
— эпоксиды
— тиолы
— кофермент А
— дисульфиды
— сульфониевые соли
— амины

Алкилирование
— сульфидов
— аминов
— алкоксид-ионов
— гидроксид-ионов
— тиолят-ионов
— галогенид-ионов
— ониевыми соединениями

Реакция первичных аминов с азотистой кислотой

Реакции нуклеофильного замещения
— общая схема процесса
— субстрат
— нуклеофил
— нуклеофуг
— хорошо уходящие группы
— плохо уходящие группы
— понятие об ассоциативном и диссоциативном механизмах
— переходные состояния
— карбокатионы

Реакции элиминирования
— галогенопроизводных
— спиртов

Глава 7

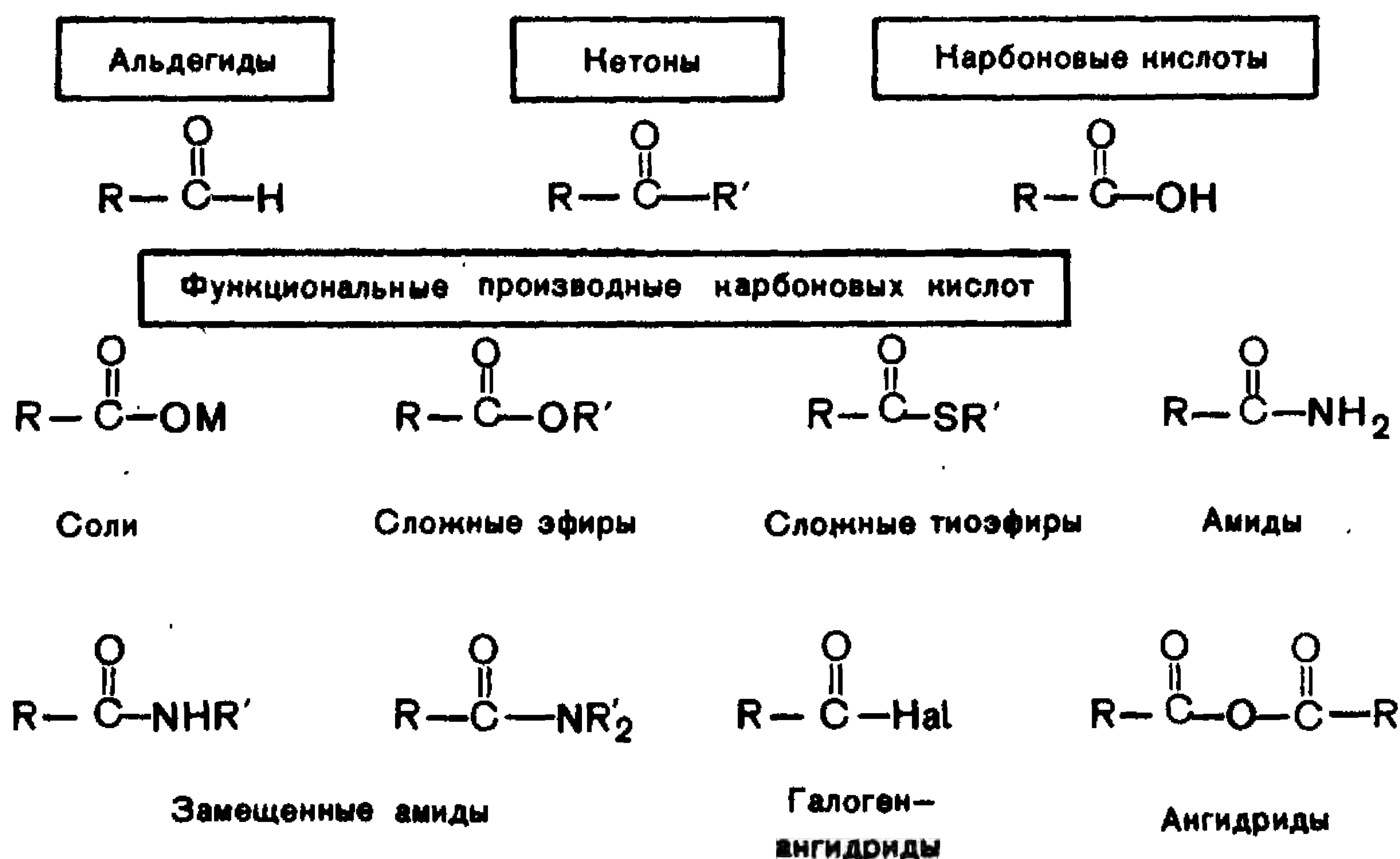
НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

● Соединения, содержащие карбонильную группу $>C{=}O$, в зависимости от характера связанных с ней заместителей делятся на следующие классы: альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты и их функциональные производные.

В альдегидах наряду с углеводородным радикалом карбонильная группа обязательно связана с атомом водорода и в целом группу $-C\begin{smallmatrix}{\nearrow O}\\{\searrow H}\end{smallmatrix}$ называют альдегидной. В кетонах оба заместителя имеют углеводородную природу. В карбоновых кислотах карбонильная группа входит в состав карбоксильной группы —СООН, т. е. всегда связана с гидроксильной группой.

Наиболее важными функциональными производными карбоновых кислот являются соли, сложные эфиры и тиоэфиры, амиды, галогенангидриды, ангидриды. Все эти соединения содержат модифицированную карбоксильную группу и при гидролизе образуют карбоновую кислоту. По этому принципу к функциональным производным карбоновых кислот можно отнести и нитрилы $R{-}C{\equiv}N$.

В настоящей главе рассматривается также оксид углерода (IV) $O{=}C{=}O$ как простейший представитель соединений, содержащих карбонильную группу.



7.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Тригональный sp^2-гибридизованный атом углерода карбонильной группы образует три σ-связи, лежащие в одной плоскости, и π-связь с атомом кислорода за счет негибридизованной *p*-орбитали. Вследствие различия в электроотрицательности атомов углерода и кислорода π-связь между ними сильно поляризована (рис. 7.1).

В результате на атоме углерода карбонильной группы возникает эффективный положительный заряд δ+, а на атоме кислорода — отрицательный заряд δ−. Поскольку атом углерода электронно-дефицитен, то он представляет собой удобный центр для нуклеофильной атаки. Эта атака в зависимости от природы X в карбонильном соединении R—CO—X приводит к различным результатам — присоединению по двойной связи C=O (нуклеофильное присоединение, X=H или R) или замещению X на Y (нуклеофильное замещение, X=OH, OR, NH_2, Hal и др.).

В кислой среде активность карбонильной группы, как правило, увеличивается, поскольку вследствие протонирования атома кислорода на атоме углерода возникает полный положительный заряд.

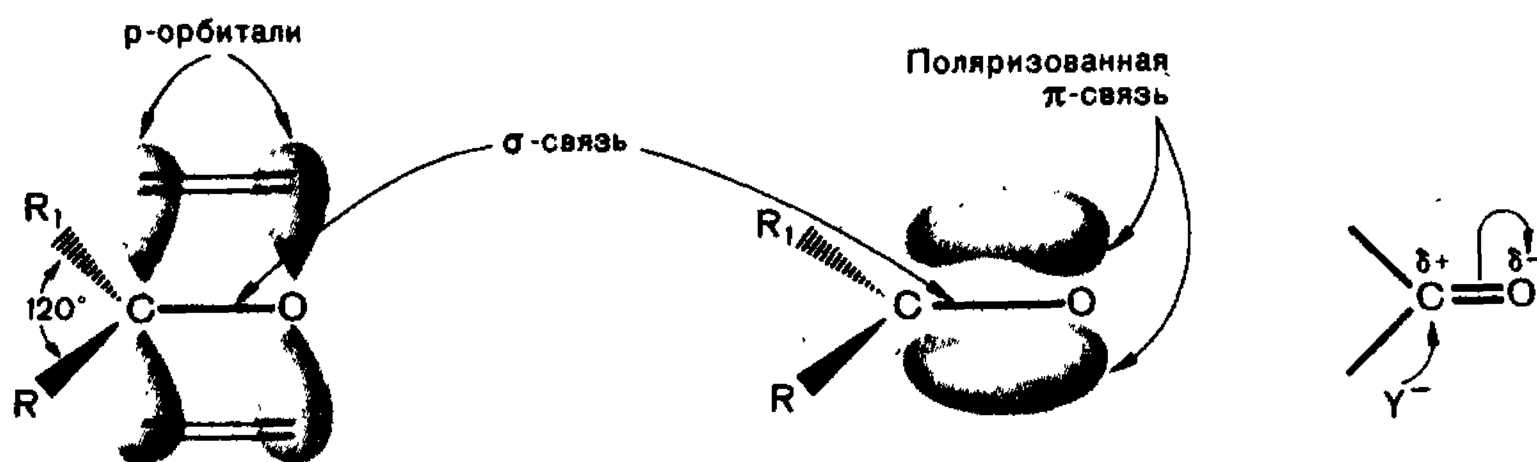
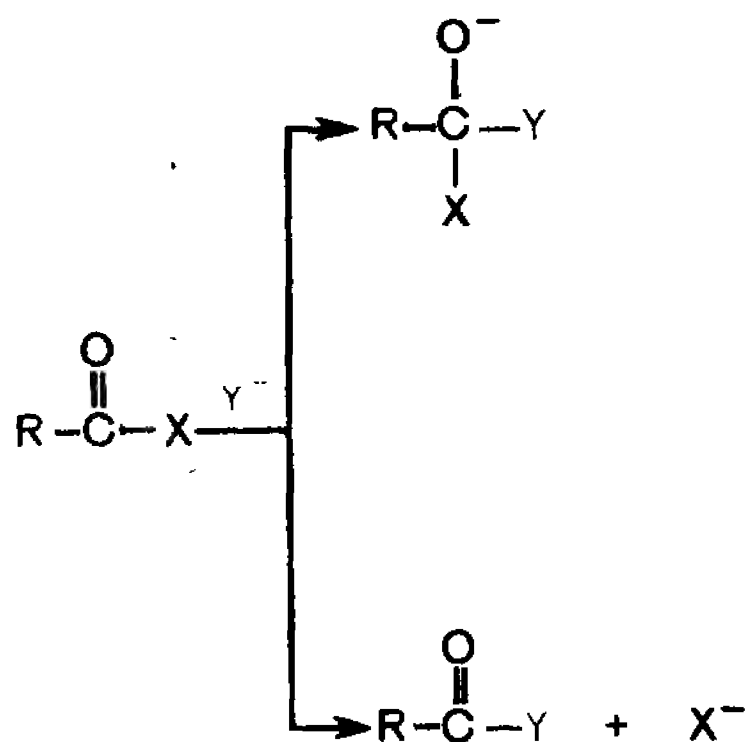


Рис. 7.1. Строение карбонильной группы, определяющее ее взаимодействие с нуклеофильными реагентами.



Реакции нуклеофильного присоединения

(A_N):

характерны для альдегидов и кетонов

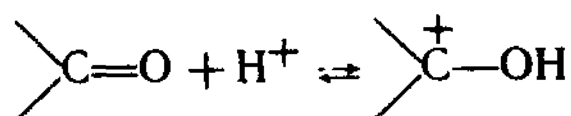
(X=H или R)

Реакции нуклеофильного замещения

(S_N):

характерны для карбоновых кислот

и их функциональных производных

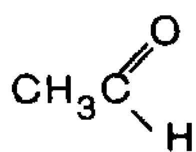


Кислотный катализ используют обычно в тех случаях, когда атакующий нуклеофил обладает низкой активностью.

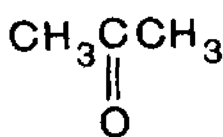
7.2. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ

Реакции нуклеофильного присоединения характерны для альдегидов и кетонов (табл. 7.1). В зависимости от природы органических радикалов альдегиды и кетоны могут принадлежать к алифатическому (жирному) или ароматическому ряду. Кетоны бывают смешанными.

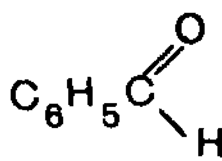
Алифатические	Ароматический	Жирно-ароматический



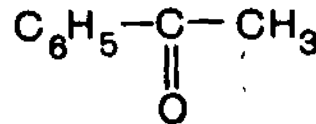
Ацетальдегид



Ацетон



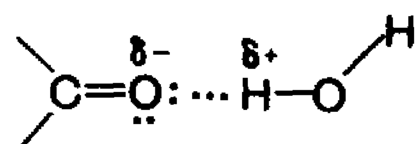
Бензальдегид



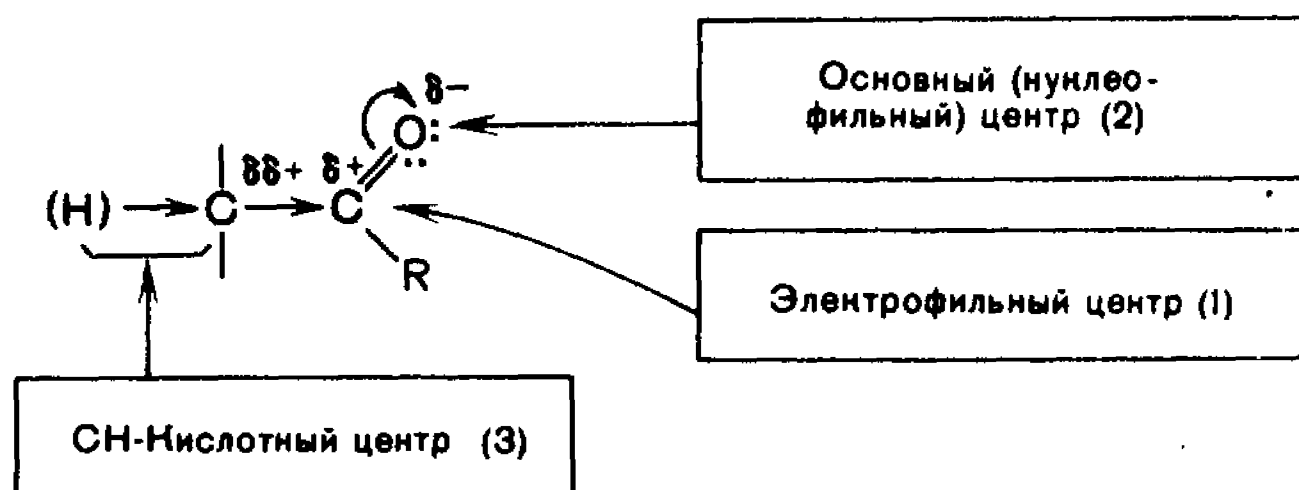
Метилфенилкетон

Альдегиды и кетоны — полярные соединения, у которых в жидкой фазе имеет место диполь-дипольное взаимодействие молекул друг с другом. Поэтому альдегиды и кетоны имеют более высокие температуры кипения, чем неполярные соединения, например углеводороды с близкой молекулярной массой. Однако в отличие от спиртов и карбоновых кислот, в их молекулах отсутствуют связанные с атомами кислорода высоко подвижные атомы водорода. В связи с этим альдегиды и кетоны не ассоциированы за счет образования водородных связей.

Как акцепторы водородной связи альдегиды и кетоны могут взаимодействовать с молекулами воды и поэтому хорошо в ней растворяются (особенно первые члены гомологического ряда).



Схематически распределение электронной плотности в альдегидах и кетонах с учетом передачи электронного влияния электронно-дефицитного атома углерода карбонильной группы по σ-связям представлено ниже (атом водорода, указанный в скобках, может быть замещен на органический радикал).



Наличие в молекуле альдегида или кетона электрофильного центра (I) электронно-дефицитного атома углерода карбонильной группы — предопределяет возможность нуклеофильной атаки. Местом электрофильной атаки служит основный (нуклеофильный) центр (2) — атом кислорода карбонильной группы. Кроме того, в альдегидах и кетонах имеется слабый СН-кислотный центр (3), атом водорода которого обладает определенной протонной подвижностью и может, в частности, подвергаться атаке основанием.

Легкость нуклеофильной атаки по атому углерода карбонильной группы альдегида или кетона зависит от величины эффективного положительного заряда на атоме углерода, его пространственной доступности и кислотно-основных свойств среды. С учетом электронных эффектов групп, связанных с карбонильным атомом углерода, величина δ+ на нем в альдегидах и кетонах убывает в следующем ряду.

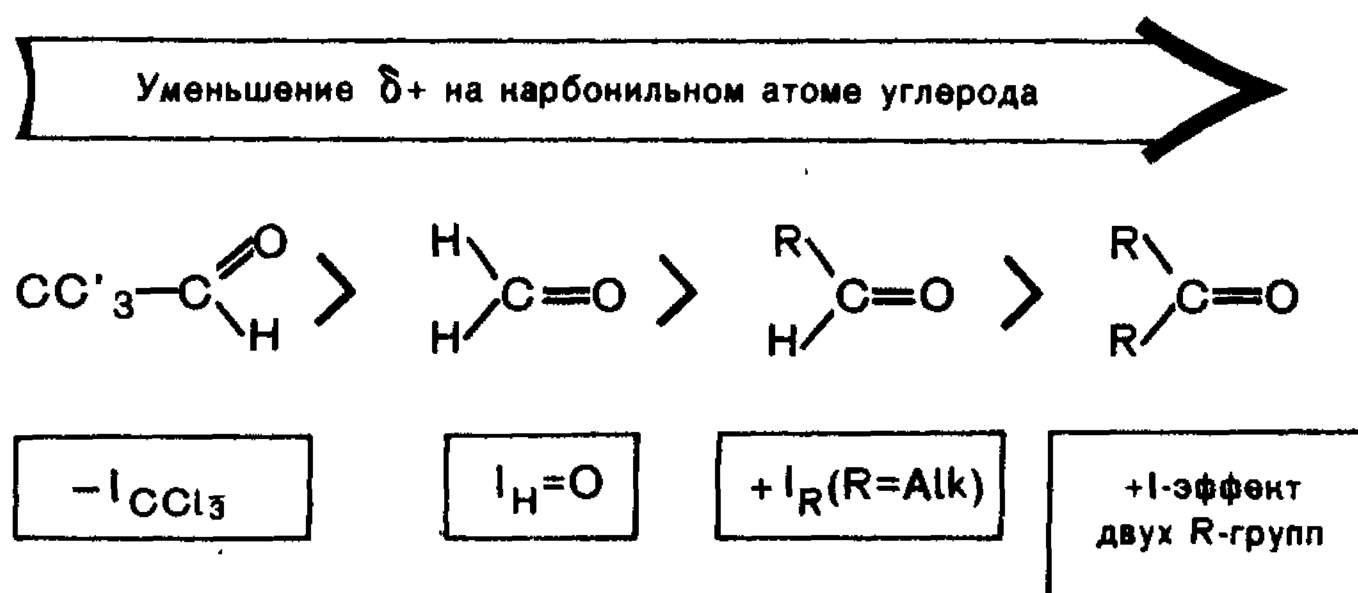
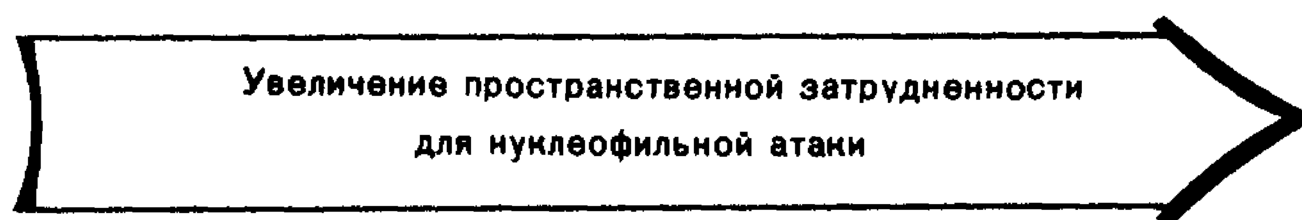
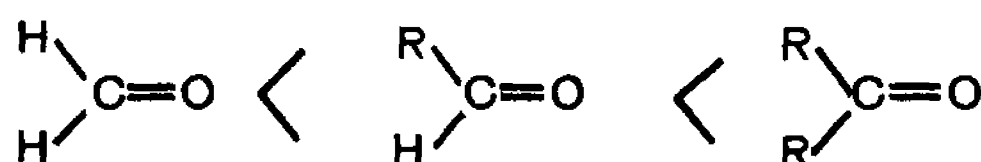


Таблица 7.1. **Альдегиды и кетоны**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Альдегиды			
Метаналь (муравьиный, формальдегид)	$HC(=O)H$	−92	−21
Этаналь (уксусный, ацетальдегид)	$CH_3C(=O)H$	−121	20
Пропаналь (пропионовый)	$CH_3CH_2C(=O)H$	−81	49
Бутаналь (*н*-масляный)	$CH_3CH_2CH_2C(=O)H$	−99	76
Пропеналь (акролеин)	$CH_2{=}CHC(=O)H$	−88	55
Бутен-2-аль (кротоновый)	$CH_3{-}CH{=}CHC(=O)H$	−69	104
Бензальдегид	$C_6H_5C(=O)H$	−26	178
Кетоны			
Пропанон (ацетон)	$CH_3{-}CO{-}CH_3$	−94	56
Бутанон-2 (метилэтилкетон)	$CH_3{-}CO{-}CH_2CH_3$	−86	80
Ацетофенон	$CH_3{-}CO{-}C_6H_5$	21	204

Пространственная доступность карбонильного атома углерода уменьшается при замене водорода на более объемистые органические радикалы. Поэтому альдегиды более реакционноспособны, чем кетоны.





Общая схема реакций нуклеофильного присоединения A_N к карбонильной группе включает нуклеофильную атаку по карбонильному атому углерода, за которой следует присоединение электрофила к атому кислорода.

$$\underset{\text{Альдегид или кетон}}{\overset{\delta+\ \ \delta-}{RR'C{=}O}} \xrightarrow{E-Y} \underset{\text{Переходное состояние}}{\left[Y^{-}\cdots C(R)(R'){=}O \right]} \longrightarrow Y{-}C(R)(R'){-}O^{-} \xrightarrow{E^{+}} \underset{\text{Продукт присоединения}}{Y{-}C(R)(R'){-}OE}$$



Альдегид или кетон — Переходное состояние — Продукт присоединения

Процесс напоминает бимолекулярное замещение S_N2 с тем отличием, что принимающий пару электронов атом кислорода не является здесь уходящей группой, а остается в молекуле субстрата.

Карбонильный атом углерода имеет плоскую конфигурацию, поэтому нуклеофильная атака равновероятна с обеих сторон плоскости.

атака Y^{-} сверху

$$Y{-}C(R)(R'){-}OH \longleftarrow RR'C{=}O \quad + \quad HY \longrightarrow HO{-}C(R)(R'){-}Y$$

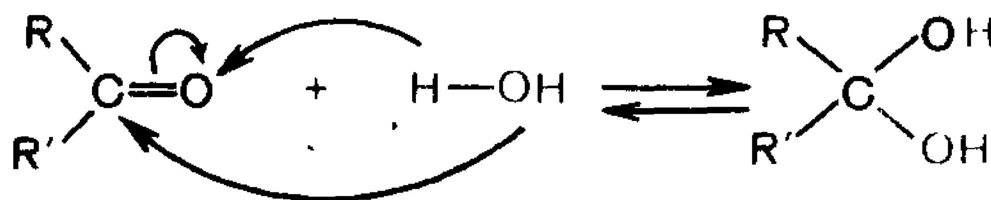


атака Y^{-} снизу

В тех случаях, когда карбонильный атом углерода является прохиральным центром (см. 3.3) и в результате реакции возникает хиральный атом углерода, энантиомеры образуются в равных количествах, т. е. получается рацемическая смесь. Следовательно, в обычных условиях, вне организма, эта реакция протекает нестереоселективно.

По приведенному выше механизму осуществляется ряд важных реакций альдегидов и кетонов.

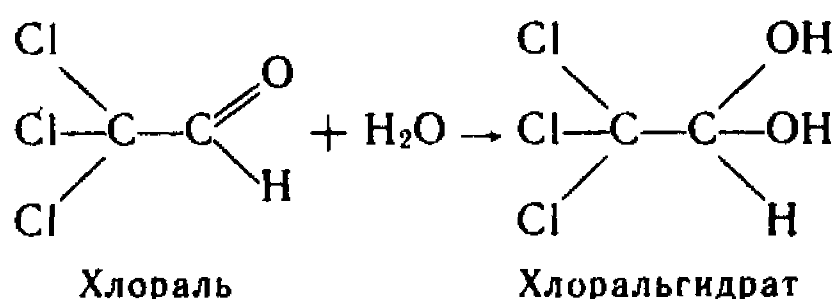
Присоединение воды. Присоединение воды к карбонильной группе — г и д р а т а ц и я — обратимая реакция. Степень гидратации альдегида или кетона в водном растворе зависит от строения субстрата. Продукт гидратации, как правило, в свободном виде выделить с помощью перегонки не удается — он разлагается на исходные компоненты. Формальдегид в водном растворе гидратирован более чем на 99,9 %, ацетальдегид — приблизительно наполовину, ацетон практически не гидратирован.



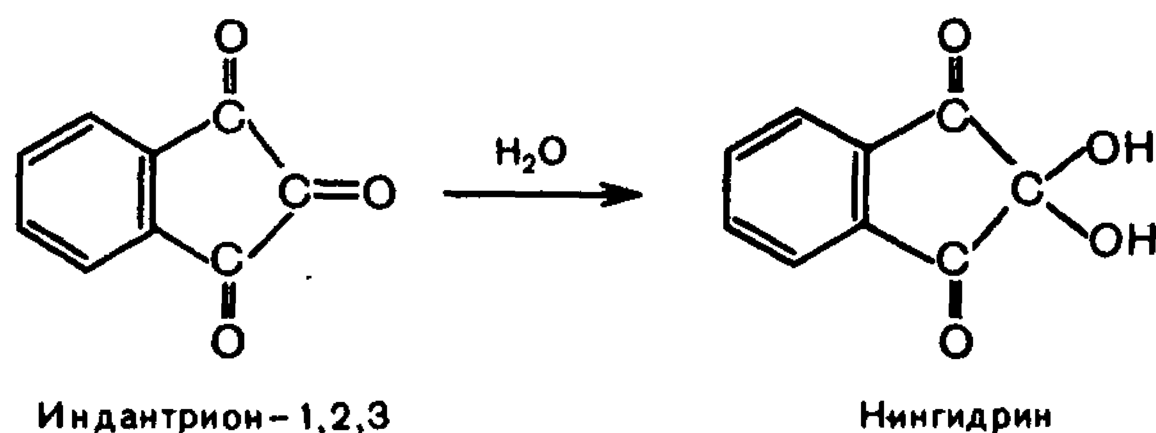
Положение равновесия реакции гидратации указанных соединений можно понять с учетом пространственного фактора. Так, образование гидрата ацетона невыгодно, поскольку при этом

возрастает стерическое отталкивание между объемистыми заместителями за счет уменьшения угла между ними от ~120° до ~109,5°.

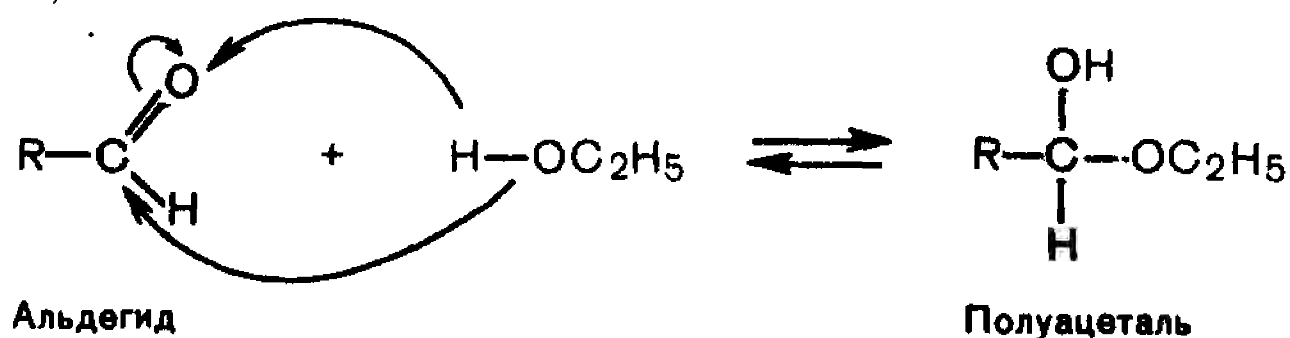
Трихлоруксусный альдегид (хлораль) гидратирован полностью. Наличие электроноакцепторной трихлорметильной группы настолько стабилизирует хлоральгидрат, что это кристаллическое вещество отщепляет воду только при перегонке в присутствии водоотнимающих веществ (H_2SO_4 и др.).

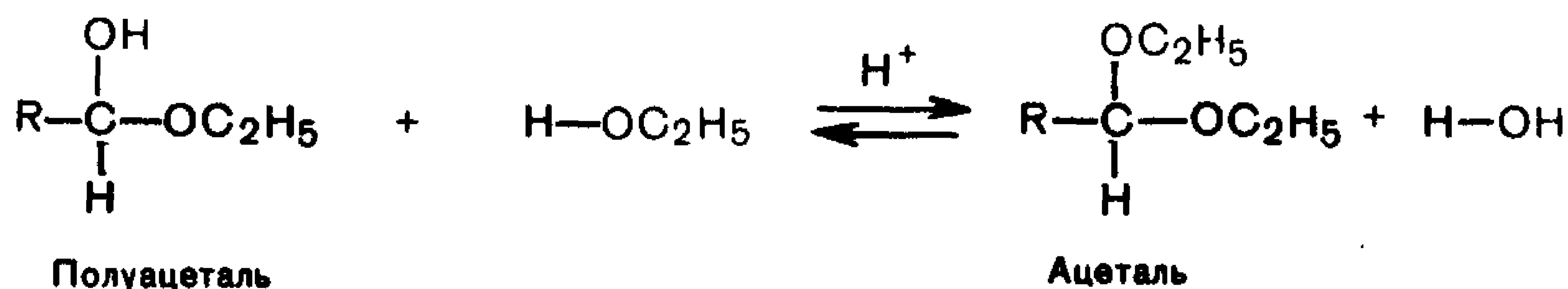


Аналогичное образование стабильного гидрата наблюдается в случае нингидрина — реактива для обнаружения α-аминокислот (см. 11.2.1).



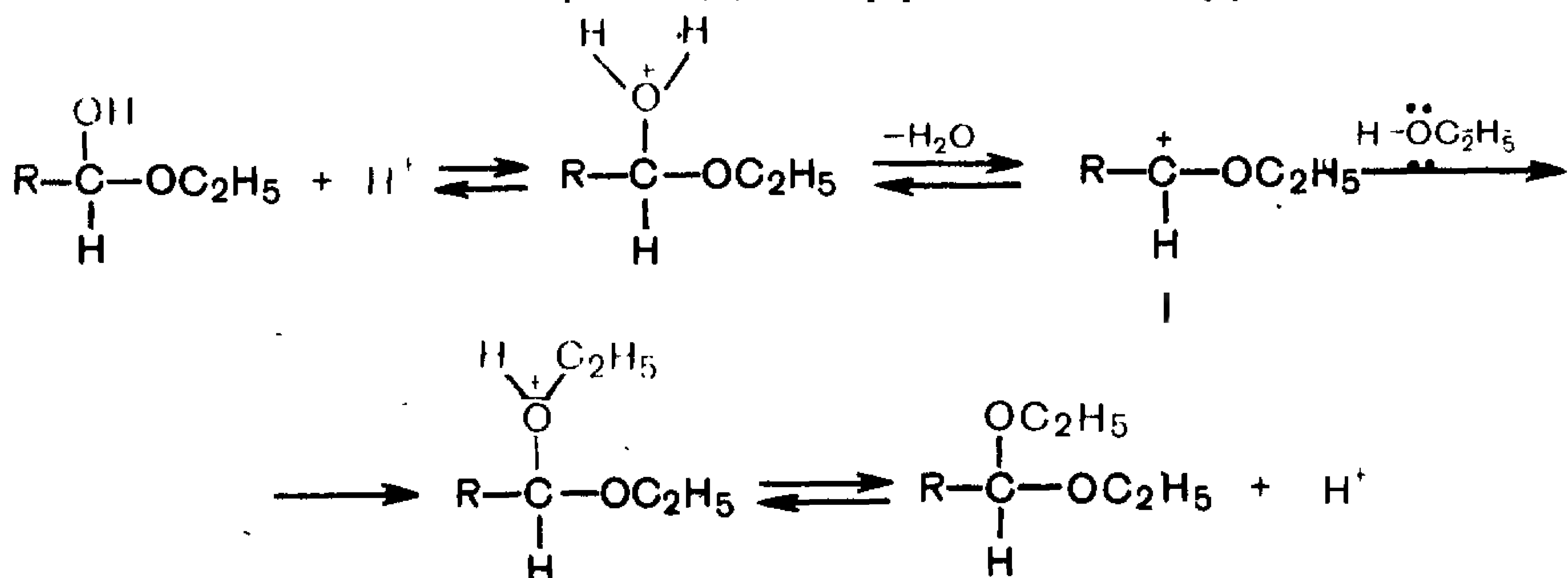
Присоединение спиртов. Спирты при взаимодействии с альдегидами легко образуют п о л у а ц е т а л и. При обработке полуацеталей избытком спирта в кислой среде могут быть получены а ц е т а л и (реакция напоминает синтез простых эфиров из спиртов).





Роль кислотного катализа при превращении полуацеталя в ацеталь становится ясной из приведенной ниже схемы механизма

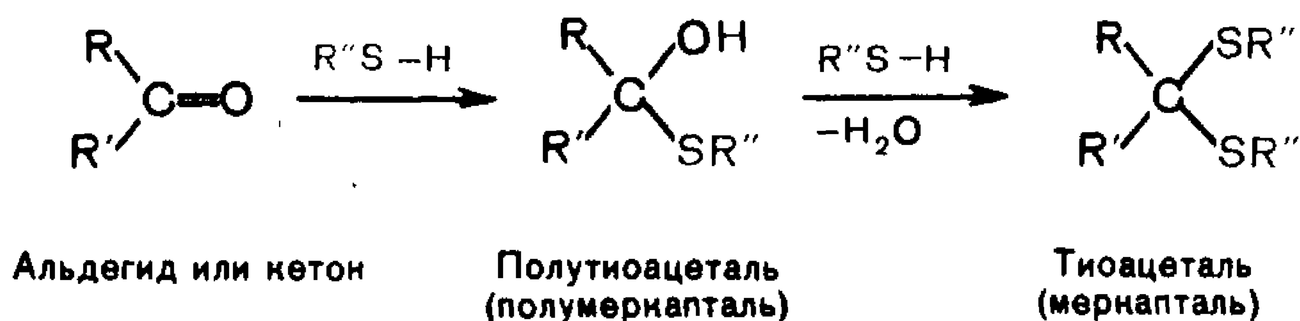
реакции. Центральное место занимает образование карбокатиона I, стабилизированного за счет участия пары электронов соседнего атома кислорода (+*М*-эффект C_2H_5O-группы).



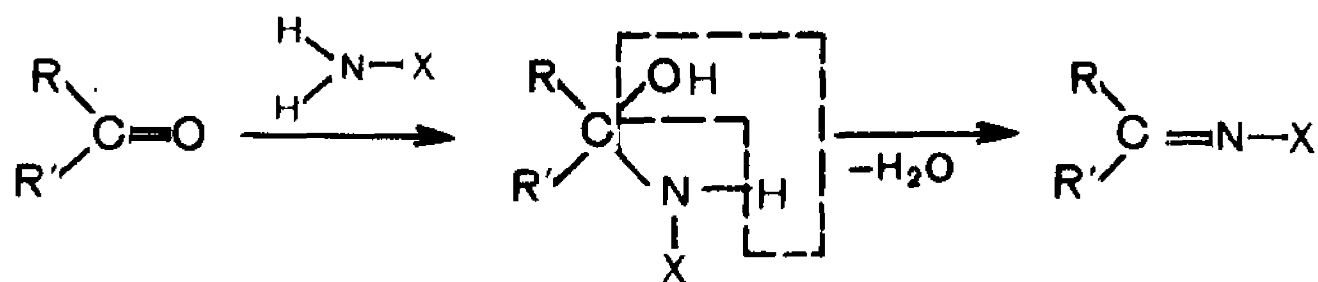
Реакции образования полуацеталей и ацеталей обратимы, поэтому ацетали и полуацетали легко гидролизуются избытком воды в кислой среде. В щелочной среде полуацетали устойчивы, так как алкоксид-ион является более трудно уходящей группой, чем гидроксид-ион. Кетоны в аналогичных условиях кеталей не образуют.

Следует отметить, что образование ацеталей часто используется в органическом синтезе как временная защита альдегидной группы.

Присоединение тиолов. Тиолы активнее спиртов в реакциях с альдегидами и кетонами. Они образуют соответствующие тиоаналоги — полутиоацетали (полумеркаптали) и тиоацетали (меркаптали).

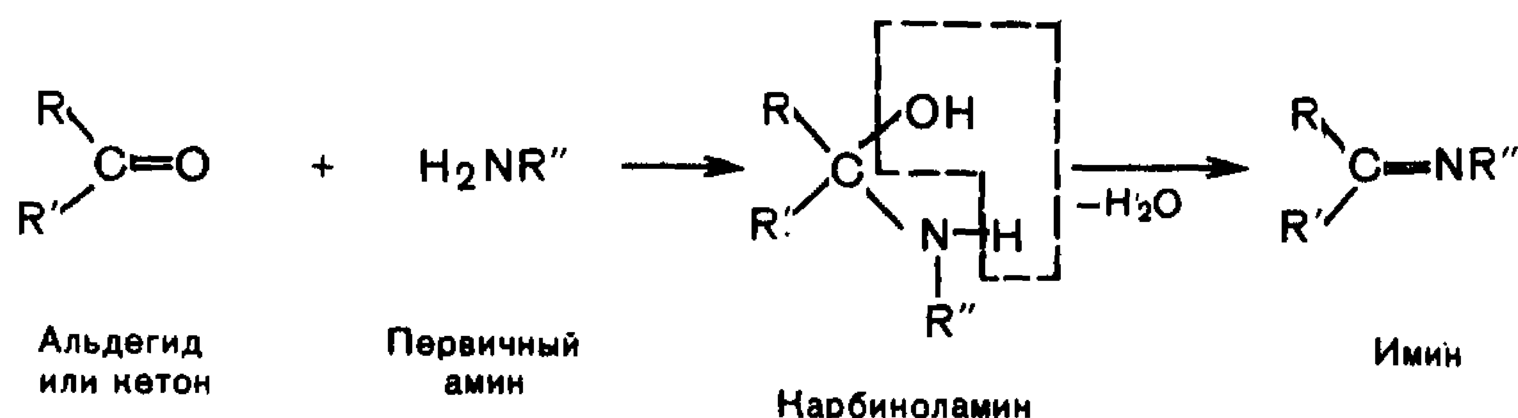


Присоединение аминов и их производных. Амины и другие азотсодержащие соединения общего вида NH_2X реагируют с альдегидами и кетонами в две стадии. Сначала образуются продукты нуклеофильного присоединения, которые затем вследствие неустойчивости отщепляют воду. Поэтому данный процесс в целом классифицируют как реакцию присоединения-отщепления.

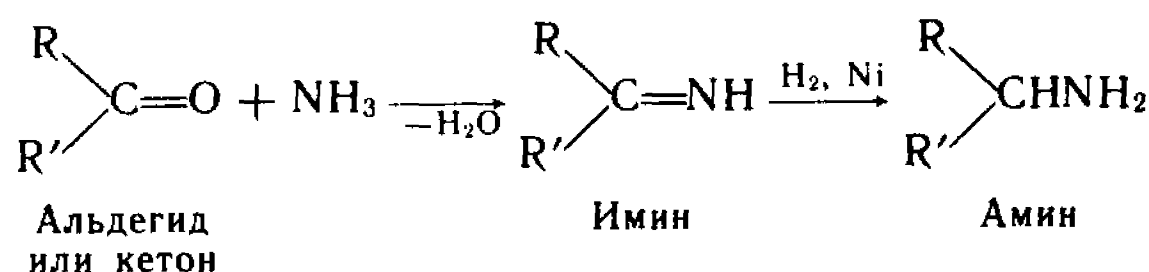


Амины и их производные реагируют с альдегидами и кетонами с образованием разнообразных соединений. В случае первичных аминов получаются и м и н ы (их называют также основаниями Шиффа).

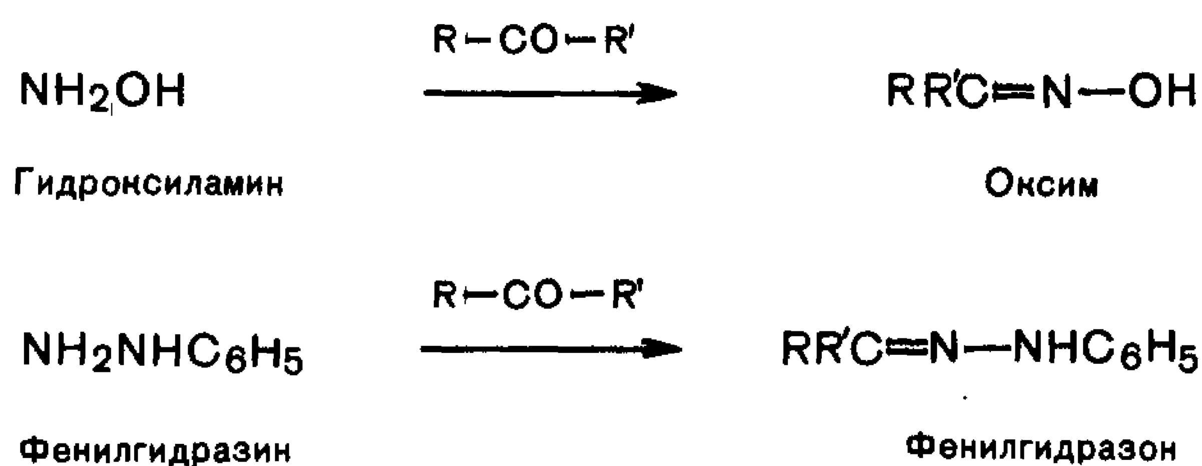
Имины — промежуточные продукты во многих ферментативных процессах, например биосинтезе α-аминокислот в организме (см. 11.1.5). Получение иминов протекает через стадию образования к а р б и н о л а м и н о в, которые в некоторых случаях относительно устойчивы, например при взаимодействии формальдегида с α-аминокислотами (см. 11.1.4).

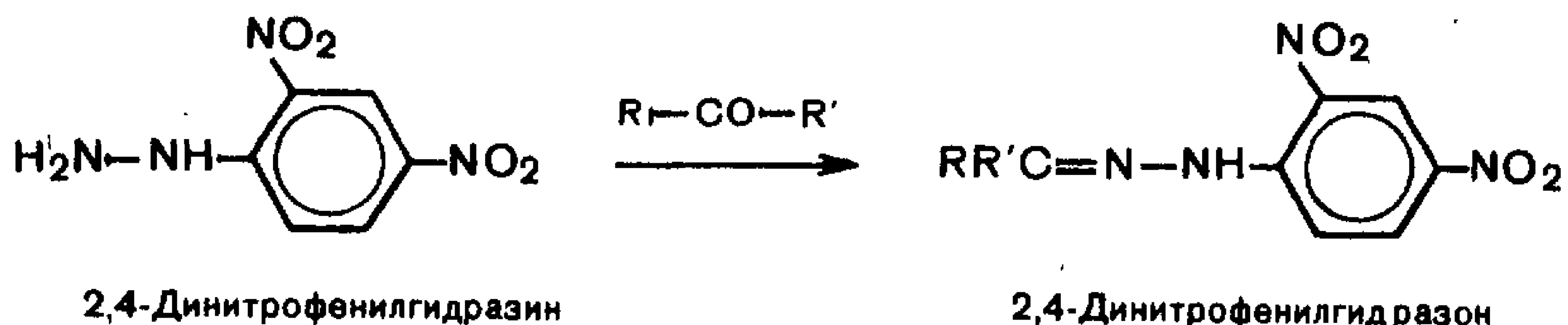


Имины являются промежуточными продуктами в общем способе получения аминов из альдегидов и кетонов (восстановительное аминирование). Этот способ заключается в восстановлении смеси карбонильного соединения с аммиаком (или амином). Процесс протекает по схеме присоединения-отщепления с образованием имина, который затем восстанавливается в амин. Восстановительное аминирование осуществляется в организме в ходе синтеза α-аминокислот (см. 11.1.5).



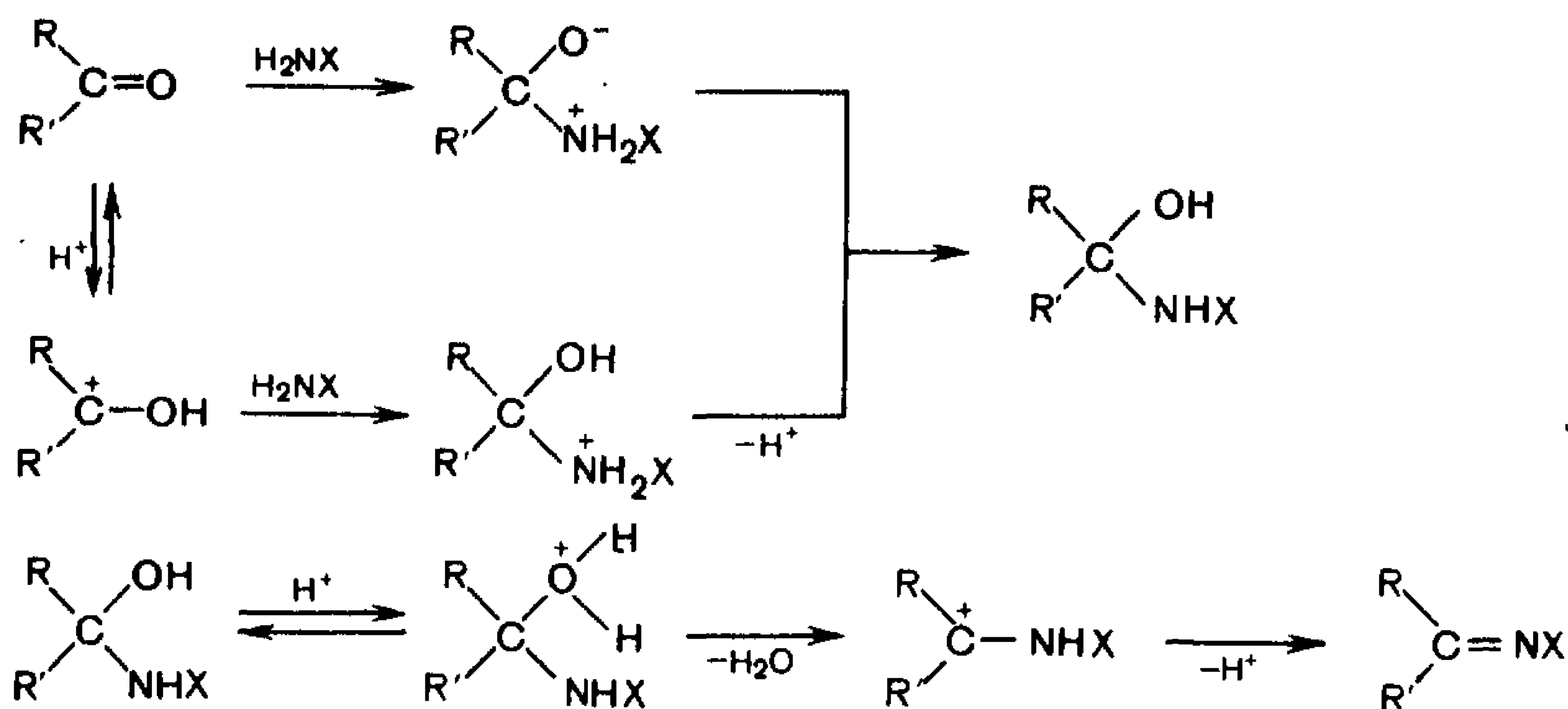
При взаимодействии альдегидов и кетонов с гидроксиламином получаются о к с и м ы, с производными гидразина — г и д р а з о н ы. Эти реакции часто используют для выделения альдегидов и кетонов из реакционной смеси и их идентификации, поскольку образующиеся производные, как правило, представляют собой кристаллические вещества с четкими температурами плавления.



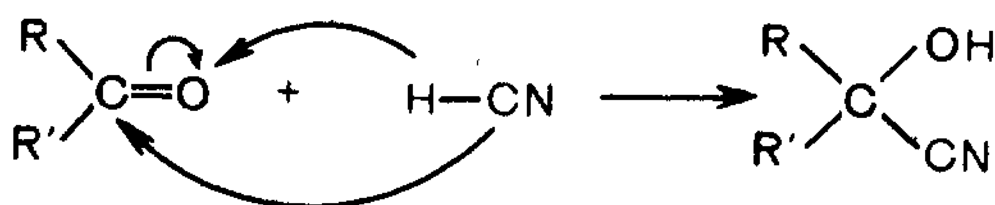


Основания Шиффа и другие подобные соединения легко гидролизуются водными растворами минеральных кислот с образованием исходных продуктов.

В большинстве случаев для реакций альдегидов и кетонов с азотистыми основаниями необходим кислотный катализ, ускоряющий дегидратацию продукта присоединения. Однако, если слишком повысить кислотность среды, то реакция замедлится в результате превращения азотистого основания в нереакционноспособную сопряженную кислоту XNH_3^+. Поэтому оптимальным обычно является проведение процесса при pH, близком pK_a XNH_3^+, т. е. в условиях, когда приблизительно половина азотистого основания остается в непротонированной форме. В случае низкоосновных азотистых оснований за счет кислотного катализа также происходит протонирование карбонильной группы субстрата, что повышает электрофильность карбонильного атома углерода и тем самым способствует его реакции с этими слабыми нуклеофилами.



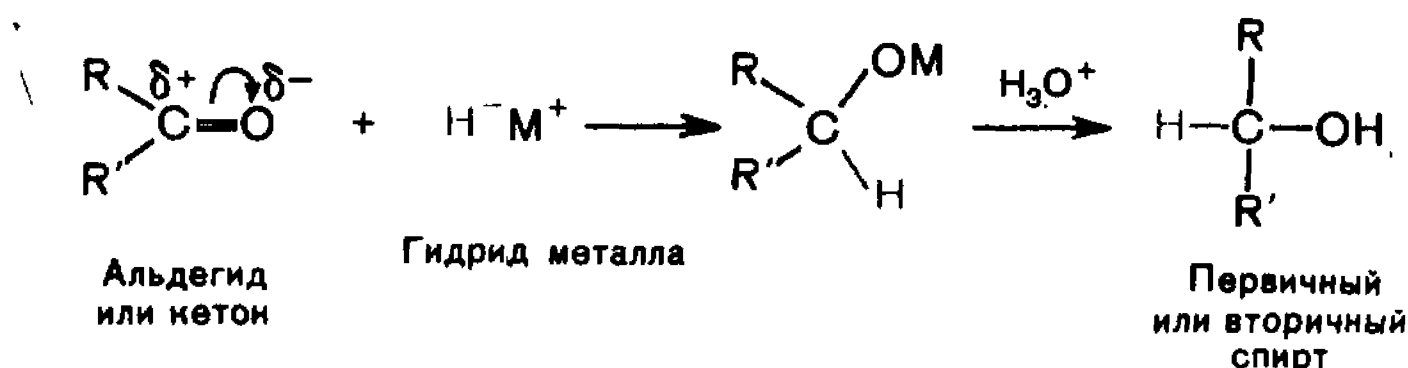
Присоединение циановодородной кислоты. В присутствии следов щелочи циановодородная кислота присоединяется к альдегидам и кетонам с образованием α-гидроксинитрилов (циангидринов).



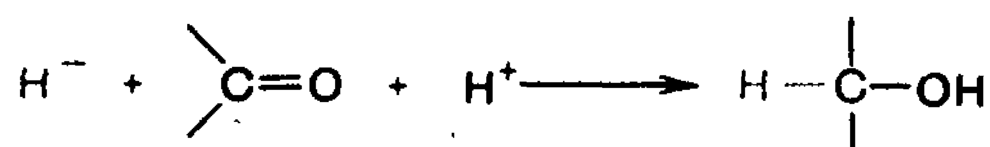
Рассмотренная реакция лежит в основе специфических методов получения α-гидрокси- и α-аминокислот.

Присоединение гидридов металлов. Восстановление альдегидов и кетонов осуществляют с помощью гидридов металлов LiH, NaH,

$LiAlH_4$, KBH_4. Реакция включает нуклеофильную атаку карбонильного атома углерода гидрид-ионом. При последующем гидролизе образовавшегося алкоголята получается первичный или вторичный спирт.

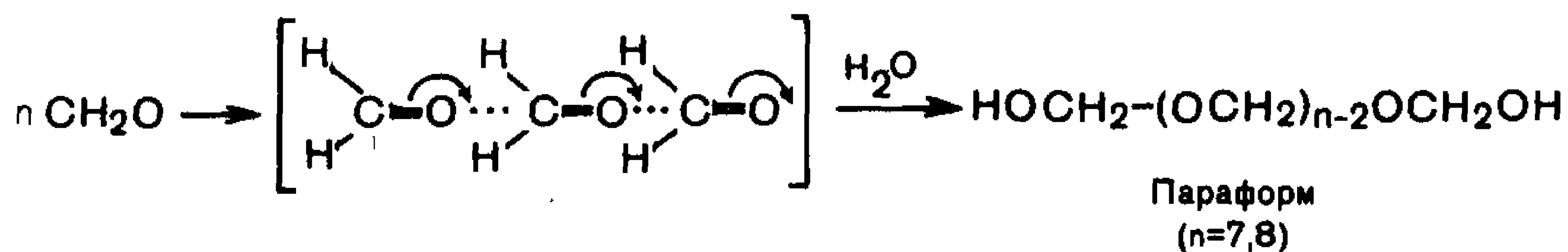


Аналогичным образом можно представить восстановление карбонильной группы в организме (см. 13.3)

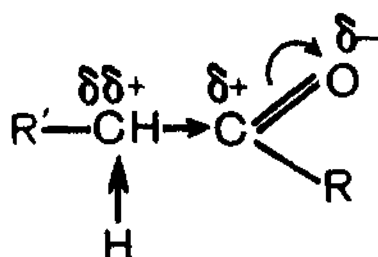


Реакции полимеризации. Эти реакции характерны в основном для альдегидов. При нагревании с минеральными кислотами полимеры альдегидов распадаются на исходные продукты.

Образование полимеров можно рассматривать как результат нуклеофильной атаки атомом кислорода одной молекулы альдегида карбонильного атома углерода другой молекулы. Так, при стоянии 40 % водного раствора формальдегида, называемого формалином, в виде белого осадка образуется полимер формальдегида — параформ.



Реакции конденсации. Наличие в молекуле альдегида или кетона слабого СН-кислотного центра приводит к тому, что α-водородные атомы этих карбонильных соединений обладают некоторой протонной подвижностью.

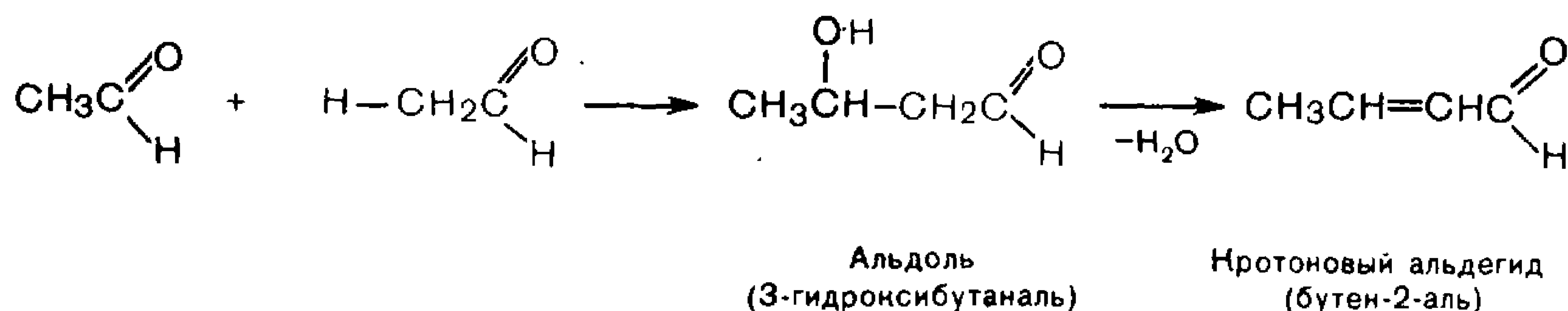


В частности, под действием оснований такие протоны могут отщепляться с образованием соответствующих карбанионов. Последние играют роль нуклеофилов по отношению к карбонильным субстратам. Таким образом оказываются возможными реакции, в которых одна молекула карбонильного соединения (метиленовая компонента) присоединяется к карбонильной группе другого карбонильного соединения (карбонильная компонента). Такие процессы относятся к реакциям конденсации.

● Конденсацией называется реакция, приводящая к усложнению углеродного скелета и возникновению новой углеродной связи, причем из двух или более относительно простых молекул образуется новая, более сложная молекула.

Обычно в результате реакции конденсации выделяется молекула воды или другого вещества.

In vitro реакции конденсации альдегидов и кетонов проходят в присутствии каталитических количеств кислот или щелочей. Так, уксусный альдегид на холоду при действии разбавленных растворов щелочей превращается в альдоль; при проведении реакции в более жестких условиях альдоль дегидратируется с образованием кротонового альдегида.



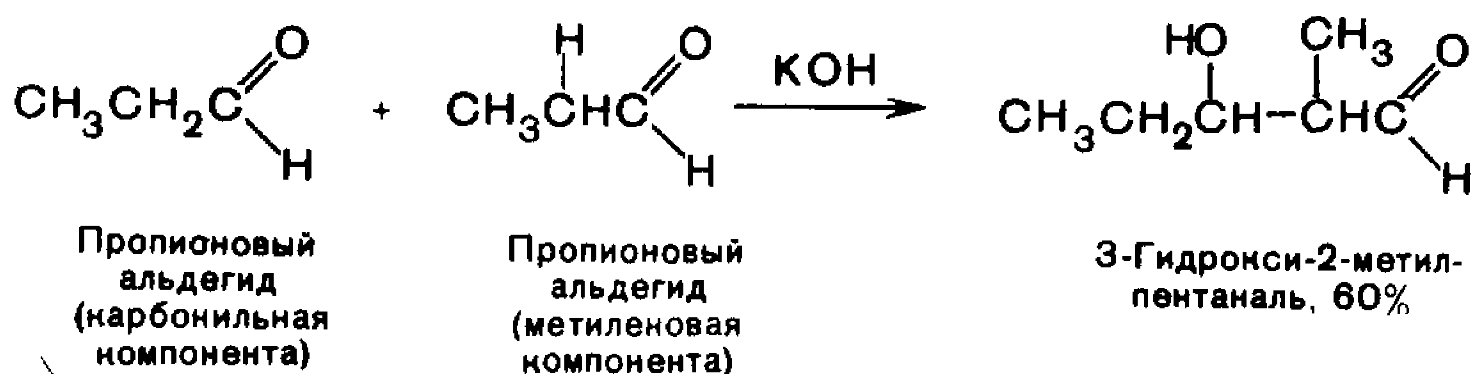
Альдоль
(3-гидроксибутаналь)

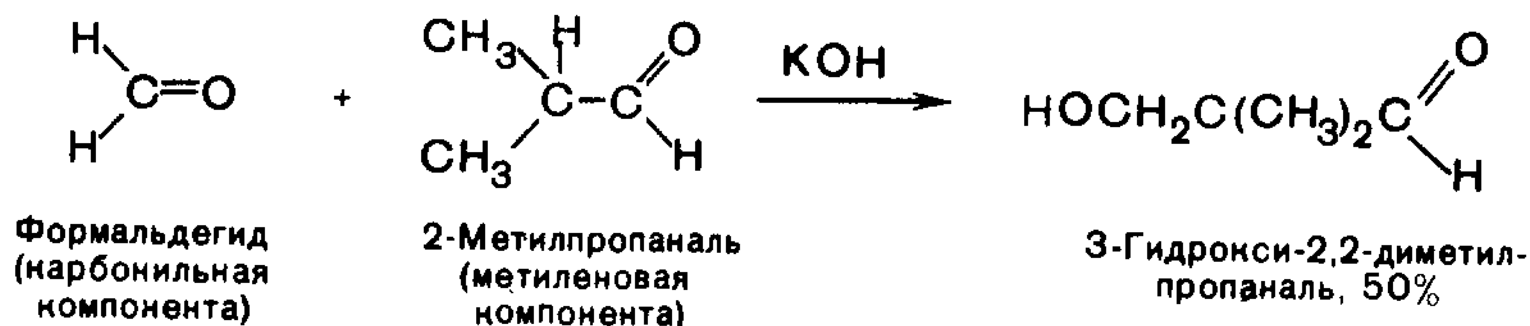
Кротоновый альдегид
(бутен-2-аль)

Поэтому конденсацию альдегидов или кетонов, протекающую по первому типу, называют *альдольной конденсацией*, или *альдольным присоединением*, а по второму типу — *кротоновой конденсацией*. Использование в качестве катализаторов кислот и проведение реакции в более жестких условиях способствуют образованию продуктов кротоновой конденсации.

Некоторые примеры реакций альдольного присоединения приведены ниже.

Реакции альдольного присоединения обратимы. Обратный процесс называется *альдольным расщеплением* (ретроальдольный распад). В условиях организма осуществляются оба процесса, например, альдольная конденсация пировиноградной кислоты и N-ацетил-D-маннозамина с получением нейраминовой кислоты (см. 12.1.4); сшивание цепей тропоколлагена с образованием коллагена (см. 11.3); альдольное расщепление серина на глицин и формальдегид (см. 11.1.5) и 1,6-дифосфата D-фруктозы на фосфат дигидроксиацетона и 3-фосфат D-глицеринового альдегида (см. 12.1.5).





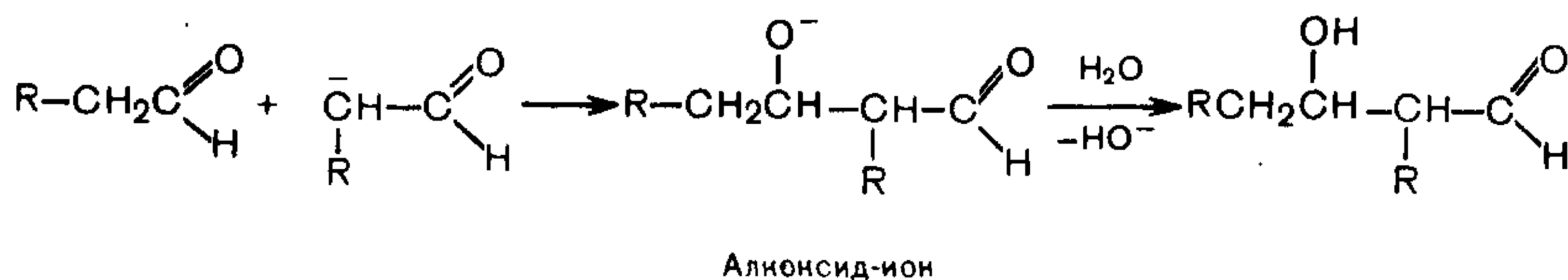
Рассмотрим механизм альдольной конденсации в щелочной среде. На первой стадии реакции гидроксид-ион отрывает из α-положения протон, имеющий повышенную подвижность (СН-кислотность) за счет электроноакцепторного влияния карбонильной группы.



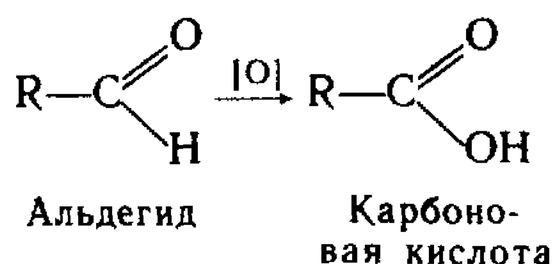
Другая причина легкого отщепления протона заключается в образовании к а р б а н и о н а, стабилизированного путем смещения электронной плотности к кислороду. Этот ион, имеющий мезомерное строение (см. 2.3.1), можно называть и е н о л я т-и о н о м в соответствии с его второй граничной структурой.

Следующая стадия реакции — нуклеофильное присоединение мезомерного иона к карбонильной группе другой молекулы карбонильного соединения с образованием аниона альдоля. Мезомерный ион на этой стадии реагирует по атому углерода, а не по атому кислорода в соответствии с принципом ЖМКО (см. 4.4.2), так как относительно мягкий электрофильный центр (атом углерода карбонильной группы) предпочтительно связывается с относительно более мягким нуклеофильным центром — атомом углерода мезомерного иона, а не более жестким атомом кислорода.

Анион альдоля, являясь алкоксид-ионом, т. е. более сильным основанием, чем гидроксид-ион, отрывает далее протон от воды.

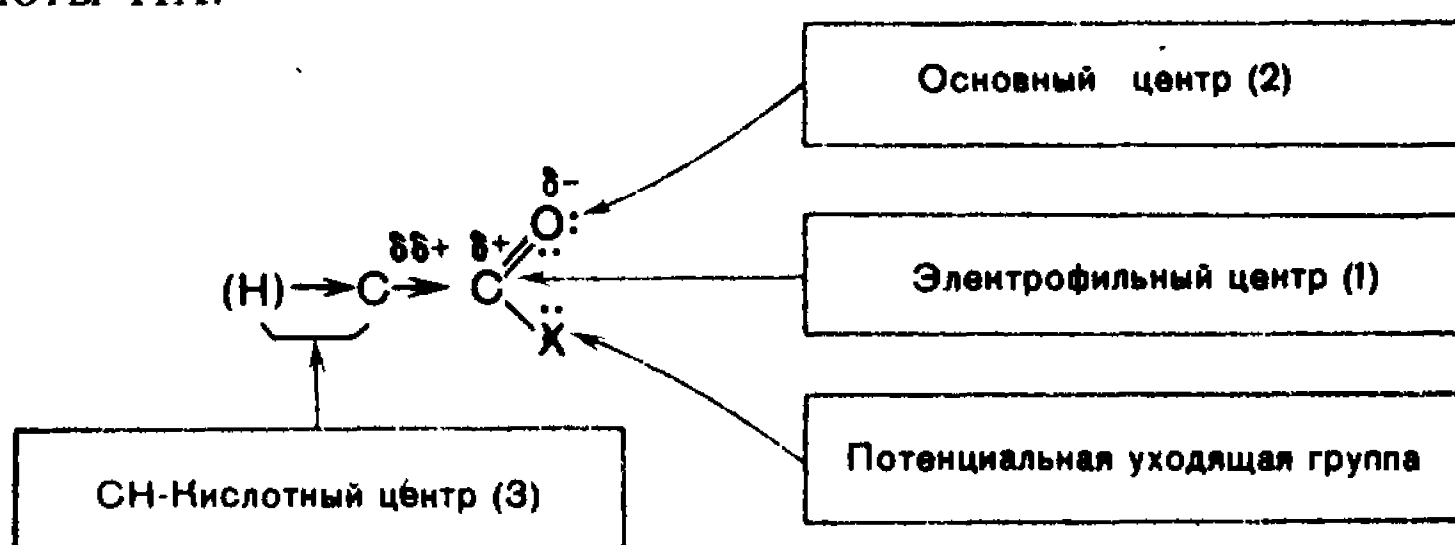


В заключение настоящего раздела следует отметить важное свойство альдегидов (отличающее их от кетонов) — способность чрезвычайно легко окисляться в карбоновые кислоты (см. 8.1).



7.3. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Реакции нуклеофильного замещения характерны для карбоновых кислот и их функциональных производных (табл. 7.2). В дополнение к электрофильному (1), оснóвному (2) и слабому СН-кислотному (3) центрам, имеющимся в альдегидах и кетонах, в молекулах карбоновых кислот и их функциональных производных присутствует также связанный с атомом углерода карбонильной группы заместитель X (потенциальная уходящая группа, нуклеофуг), способный уходить в виде аниона X^- или сопряженной кислоты HX.



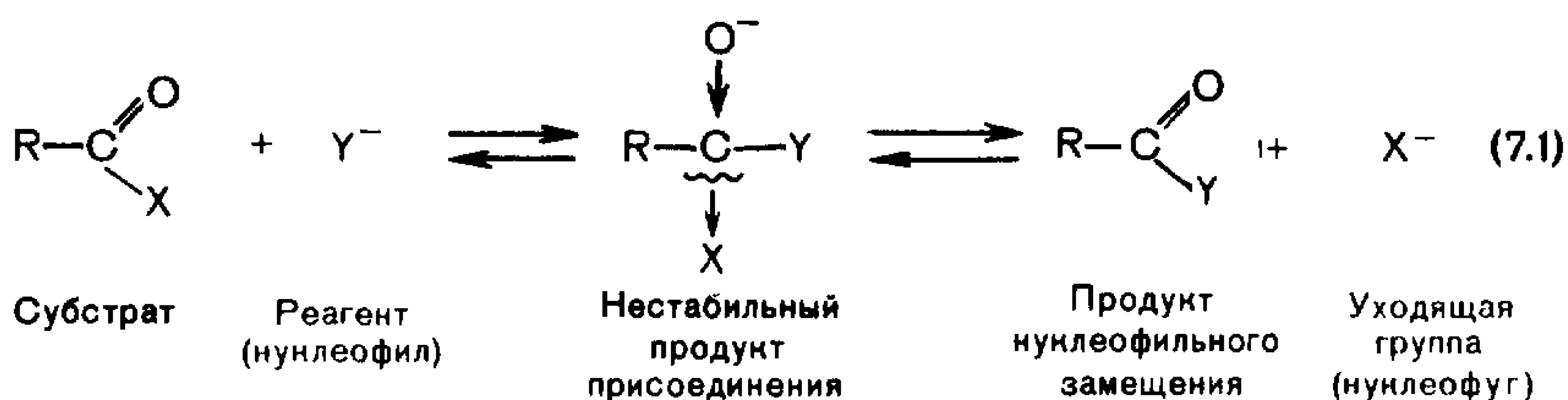
В результате такие соединения способны вступать в реакции нуклеофильного замещения S_N нуклеофуга X на нуклеофил Y.

Общая схема механизма таких реакций включает образование нестабильного продукта присоединения нуклеофила к атому углерода карбонильной группы. Этот механизм называют *тетраэдрическим,* поскольку в ходе его реализации тригональный sp^2-гибридизованный атом углерода карбонильной группы превращается в тетраэдрический sp^3-гибридизованный атом углерода в нестабильном продукте присоединения.

За счет $+I$-эффекта отрицательно заряженного атома кислорода на атоме углерода в продукте присоединения возникает частичный отрицательный заряд δ—, что облегчает отщепление уходящей группы X.

Таблица 7.2. **Карбоновые кислоты и их некоторые функциональные производные**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Монокарбоновые предельные кислоты			
Метановая (муравьиная)	$HCOOH$	8	100,5
Этановая (уксусная)	CH_3COOH	17	118
Пропановая (пропионовая)	CH_3CH_2COOH	—22	141
Бутановая (масляная)	$CH_3(CH_2)_2COOH$	—6	164
Пентановая (валериановая)	$CH_3(CH_2)_3COOH$	—34	187
Гексановая (капроновая)	$CH_3(CH_2)_4COOH$	—3	205
Циклогексанкарбоновая	C_6H_{11}—COOH	31	233
Фенилуксусная	$C_6H_5CH_2COOH$	77	269
Бензойная	C_6H_5COOH	122	249
Галогенангидриды и ангидриды			
Ацетилхлорид	$CH_3C(=O)Cl$	—112	52
Ацетилбромид	$CH_3C(=O)Br$	—96,5	77
Бензоилхлорид	$C_6H_5C(=O)Cl$	—1	197
Уксусный ангидрид	$(CH_3CO)_2O$	—73	140
Эфиры, амиды и нитрилы			
Этилацетат	$CH_3COOC_2H_5$	—84	77
Метилбензоат	$C_7H_5COOCH_3$	—12,5	200
Формамид	$HCONH_2$	2,5	195 (при 10 мм)
Ацетамид	CH_3CONH_2	81	222
Бензамид	$C_6H_5CONH_2$	130	290
Ацетонитрил	CH_3CN	—44	82
Бензонитрил	C_6H_5CN	—13	191



По такому механизму реакция протекает при наличии достаточно сильного нуклеофила Y и хорошо уходящей группы X, например в случае щелочного гидролиза сложных эфиров и других функциональных производных карбоновых кислот. Легкость нуклеофильной атаки зависит от величины эффективного положительного заряда карбонильной группы. В функциональных производных карбоновых кислот R CO—X он увеличивается с ростом —*I*-эффекта заместителя X и уменьшается с усилением его + *M*-эффекта. В результате действия этих эффектов величина заряда и, следователь-

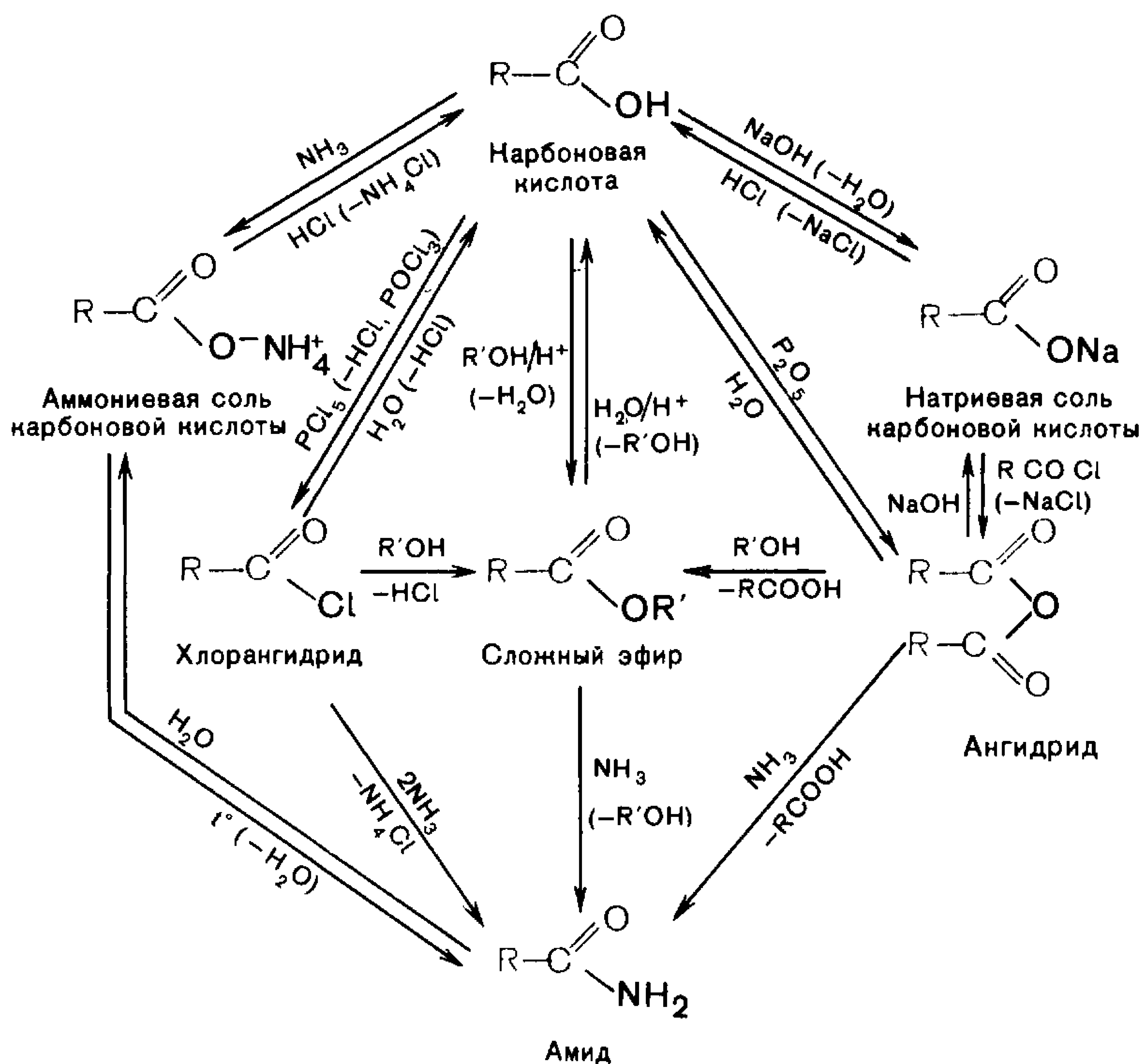
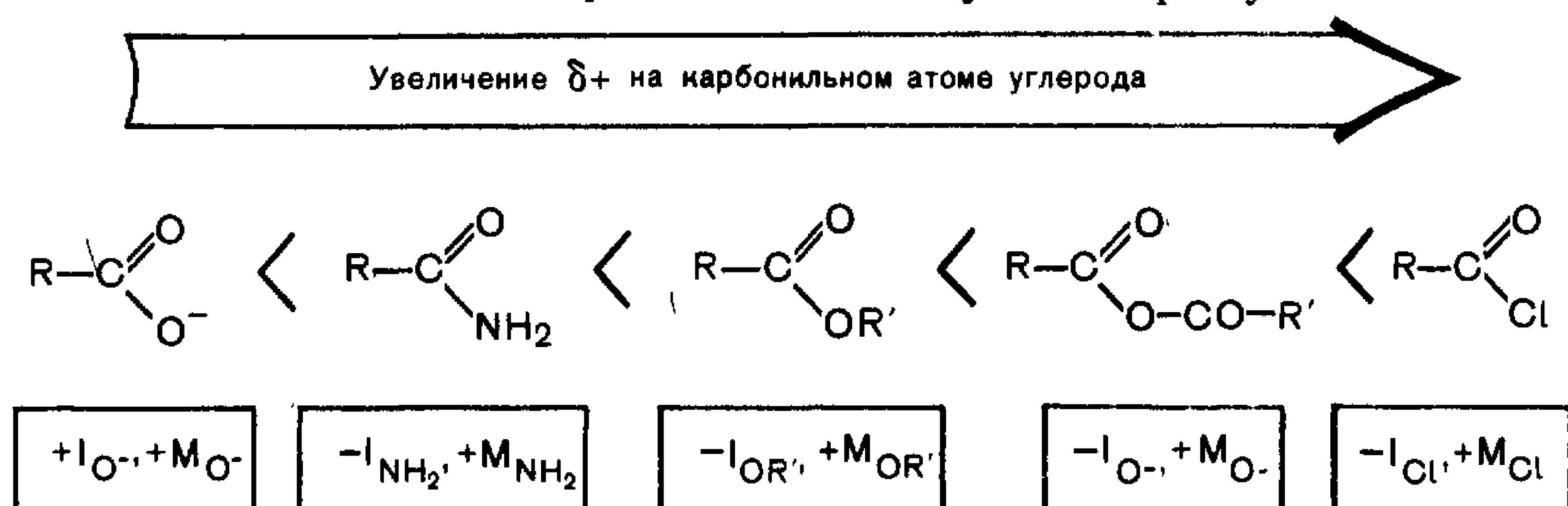


Рис. 7.2. Взаимопревращения функциональных производных карбоновых кислот.

но, способность подвергаться нуклеофильной атаке в рассматриваемых соединениях возрастают в следующем ряду.



В общем производные карбоновых кислот по сравнению с альдегидами и кетонами труднее подвергаются нуклеофильной атаке, так как электрофильность карбонильного атома углерода обычно снижается за счет $+M$-эффекта функционального заместителя X, связанного с атомом углерода карбонильной группы. По этой причине в нуклеофильных реакциях производных карбоновых кислот часто оказывается необходимым кислотный катализ — протонирование атома кислорода карбонильной группы ведет к появлению полного положительного заряда на атоме углерода, что облегчает атаку нуклеофилом.

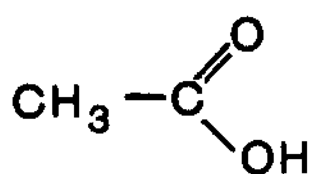
В итоге механизм катализируемой кислотой реакции (уравнение 7.2) по сравнению с механизмом некатализируемой реакции (уравнение 7.1) включает предварительную стадию протонирования и заключительную стадию депротонирования.



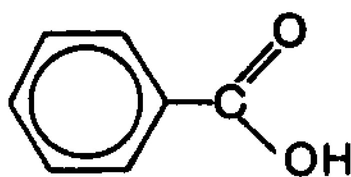
Типичные реакции получения и взаимопревращений функциональных производных карбоновых кислот приведены на рис. 7.2. Бóльшая часть этих превращений представляет собой реакции ацилирования, т. е. введения ацильной группы RCO в молекулу вместо атома водорода.

7.3.1. Карбоновые кислоты и их соли

В зависимости от природы органического радикала **карбоновые кислоты** R—COOH могут быть алифатическими, ароматическими или принадлежать к гетероциклическому ряду.

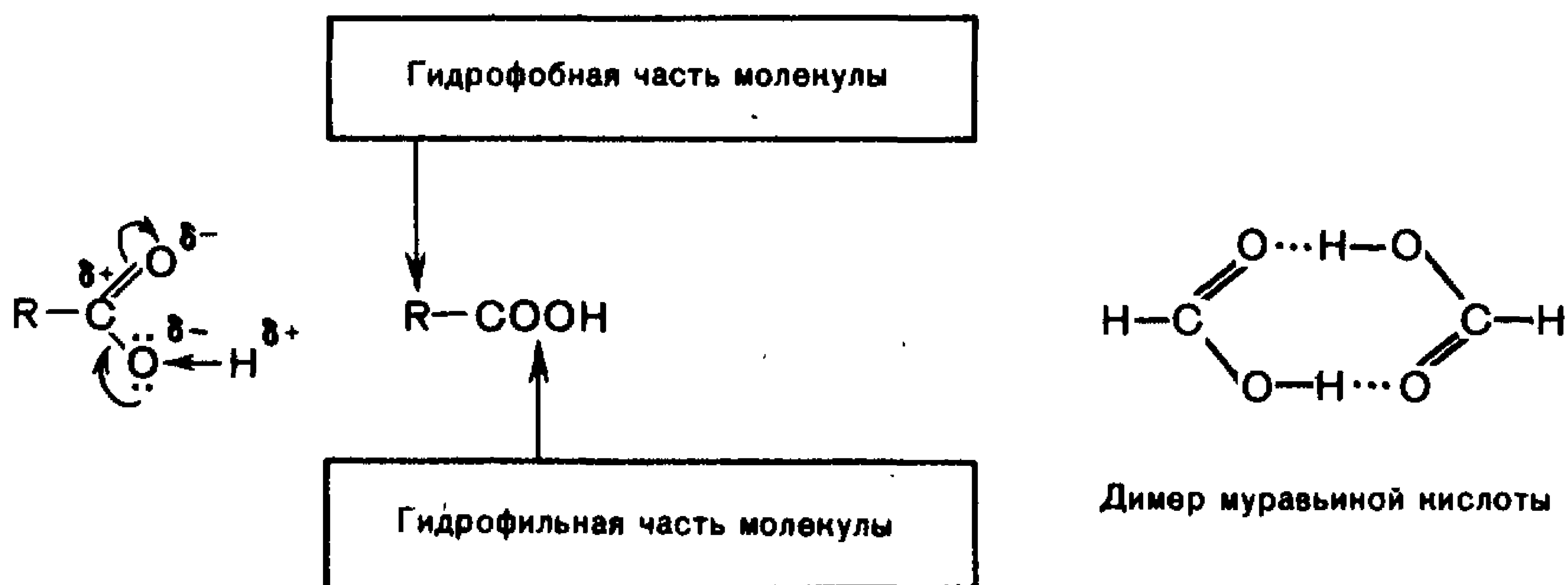


Уксусная кислота (алифатическая)



Бензойная кислота (ароматическая)

В карбоксильной группе присутствуют три полярные ковалентные связи: две связи между атомом углерода и атомами кислорода и связь О—Н. Карбоновые кислоты полярны, их О—Н и С=О группы могут принимать участие в образовании водородных связей (см. 2.2.1).



Димер муравьиной кислоты

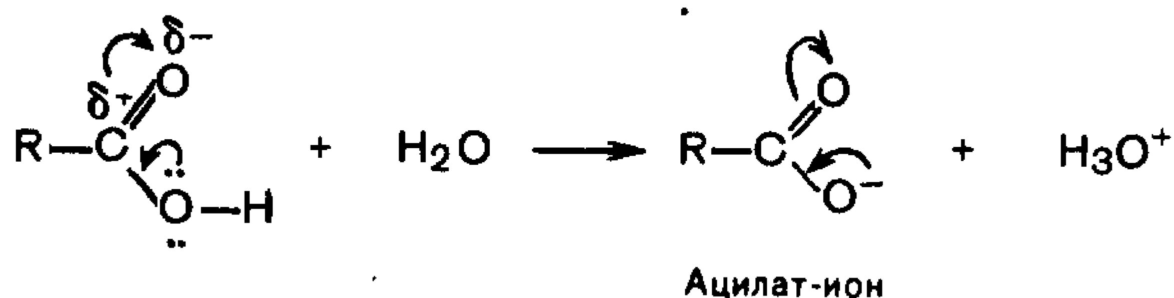
За счет таких связей с молекулами воды низшие карбоновые кислоты (C_1—C_4) в ней неограниченно растворимы. В молекулах карбоновых кислот можно выделить гидрофильную часть (карбоксильную группу —COOH) и гидрофобную часть (органический радикал R); с увеличением последней растворимость в воде уменьшается. Высшие карбоновые кислоты алифатического ряда (начиная с C_{10}) практически в воде не растворимы.

В отличие от спиртов, межмолекулярная ассоциация карбоновых кислот имеет регулярный характер: жидкие карбоновые кислоты образуют димеры. В парах и водных растворах димеры распадаются на мономеры.

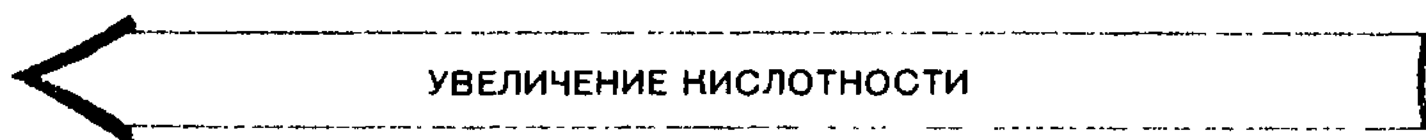
Увеличение способности к ассоциации при переходе от альдегидов к спиртам и далее кислотам можно проследить по изменению температур кипения соединений этих классов с близкой молекулярной массой.

	Альдегид	Спирт	Кислота
	$CH_3CH_2C(=O)H$	$CH_3CH_2CH_2OH$	$CH_3C(=O)OH$
Молекулярная масса	58	60	60
Т. кип., °С	49	97	118

Карбоновые кислоты — типичные слабые электролиты. Величины pK_a для кислот алифатического ряда составляют 4,7—4,9. Они обладают более высокой кислотностью, чем спирты и фенолы (см. табл. 4.1). Основная причина состоит в образовании при диссоциации кислоты высоко стабильного ацилат-иона $R—COO^-$, связи и заряды в котором выравнены (см. 2.3.1).



Величина кислотности карбоновых кислот RCOOH зависит от природы радикала R. В свою очередь влияние радикала R на карбонильный атом углерода можно оценить по величине кислотности соответствующей карбоновой кислоты.





Таким образом, карбоновые кислоты отличаются от спиртов и фенолов более высокой кислотностью; от альдегидов и кетонов их отличает пониженная способность к реакциям присоединения к карбонильной группе, что является следствием $+M$-эффекта группы OH.

При нейтрализации кислот щелочами, карбонатами и гидрокарбонатами образуются соли карбоновых кислот со щелочными металлами. В водных растворах они в значительной степени гидролизованы, в связи с чем эти растворы имеют щелочную реакцию.



$$R-COOH + NaOH \rightleftarrows RCOONa + H_2O$$

Нуклеофильные свойства ацилат-ионов in vivo рассмотрены ранее в разделе 6.8

Реакция этерификации. Взаимодействие карбоновых кислот со спиртами, приводящее к образованию сложных эфиров, т. е. реакция этерификации — наиболее важный процесс из приведенных на рис. 7.2.

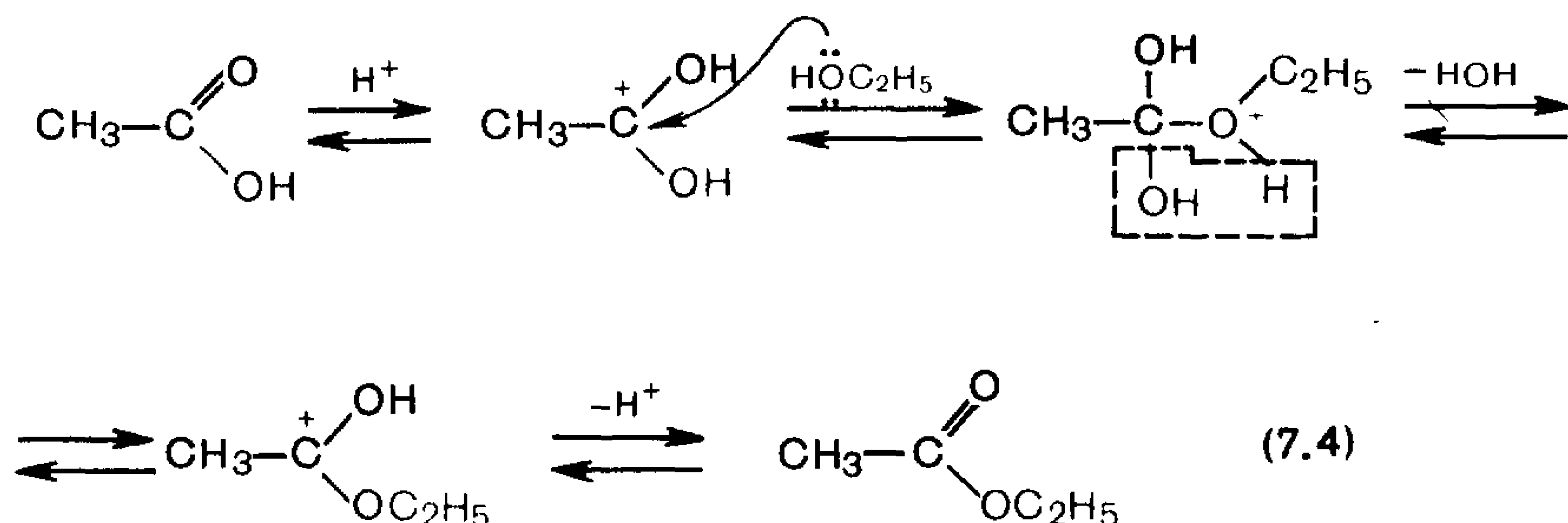
Реакция этерификации в отсутствие катализаторов протекает чрезвычайно медленно вследствие уже упоминавшейся низкой способности карбонильной группы в карбоновых кислотах подвергаться нуклеофильной атаке (за счет $+M$-эффекта группы OH, понижающего эффективный положительный заряд на атоме углерода). Однако в присутствии минеральных кислот (серной, хлороводородной) реакция существенно ускоряется.



$$CH_3COOH + C_2H_5OH \overset{H^+}{\rightleftarrows} CH_3COOC_2H_5 + H_2O \qquad (7.3)$$

Этилацетат

Процесс этерификации обратим. Сдвиг равновесия вправо осуществляется путем удаления из реакционной смеси одного из конечных продуктов. Ниже приведен механизм этой реакции.



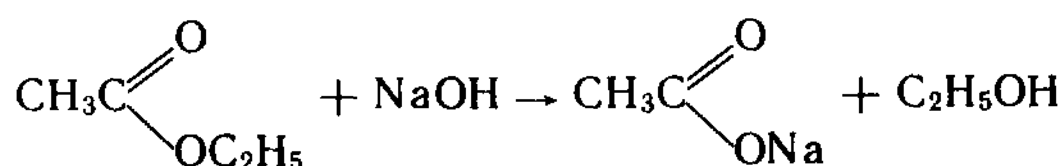
Образование сложного эфира из карбоновой кислоты и спирта термодинамически невыгодный процесс (в зависимости от условий и структуры реагентов ΔG лежит в пределах от +10 до +30 кДж/моль). Для «активации» карбоновой кислоты (помимо сдвига равновесия за счет отгонки воды) может быть использовано предварительное превращение ее в ангидрид или хлорангидрид (см. 7.3.4), что ведет к замене трудно уходящей группы HO^-, на более легко уходящие группы $R—COO^-$ или Cl^-. В организме «активация» карбоновой кислоты осуществляется путем ее превращения в сложные тиоэфиры (см. 7.3.2) и ацилфосфаты (см. 7.3.4).

7.3.2. Сложные эфиры и сложные тиоэфиры

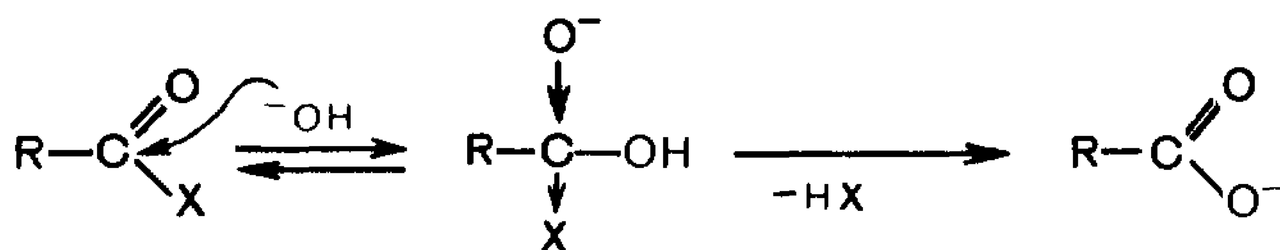
Сложные эфиры RCOOR′ **и сложные тиоэфиры** RCOSR′ — наиболее распространенные в природе производные карбоновых кислот. Многие лекарственные средства содержат в своем составе сложноэфирные группы.

Гидролиз. Сложные эфиры могут подвергаться гидролизу (в отличие от реакции этерификации) как в кислой, так и в щелочной средах. Схема гидролиза в кислой среде и его механизм представлены в приведенных выше уравнениях (7.3) и (7.4) (как реакции, протекающие справа налево).

Гидролиз в щелочной среде необратим и требует эквимолекулярного количества щелочи.

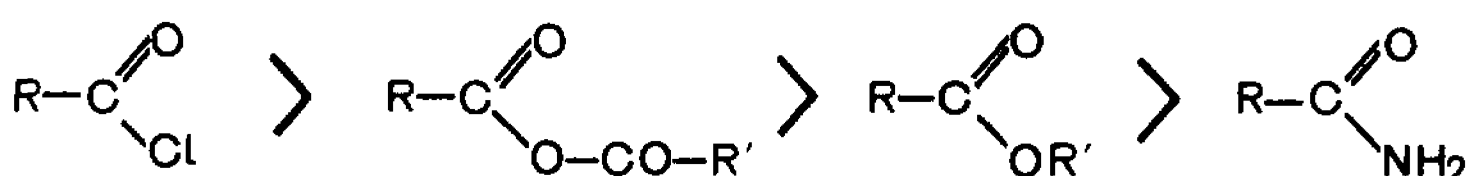


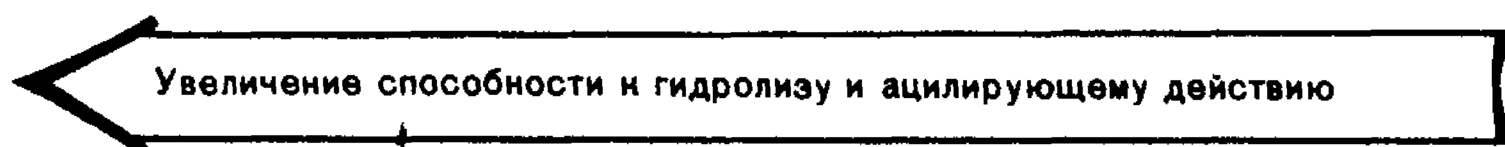
Приведенная ниже схема механизма справедлива для щелочного гидролиза не только сложных эфиров, но также тиоэфиров, галогенангидридов, ангидридов и амидов карбоновых кислот. Причиной необратимости гидролиза в щелочной среде является образование стабильного мезомерного ацилат-иона (см. 2.3.1).





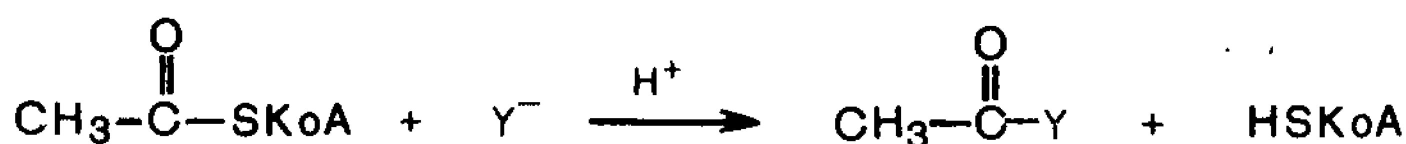
Способность к гидролизу зависит от эффективного положительного заряда на карбонильном атоме углерода соединения RCO—X, величина которого определяется природой X, т. е. совместным действием его *—I*- и *+M*-эффектов. Поэтому по легкости гидролиза функциональные производные карбоновых кислот в соответствии со своей ацилирующей способностью располагаются в следующий ряд.



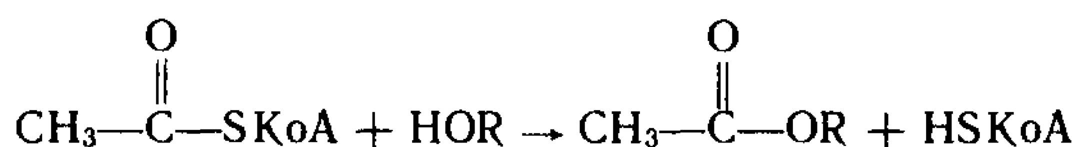




Биологическое значение тиоэфиров карбоновых кислот. Наиболее распространенным представителем этих веществ в организме является ацетилкофермент А $CH_3COSKoA$ (кофермент ацетилирования)— тиоэфир уксусной кислоты и кофермента А (см. 6.3). Ацетилкофермент А in vivo служит переносчиком ацетильной группы на нуклеофильные субстраты.



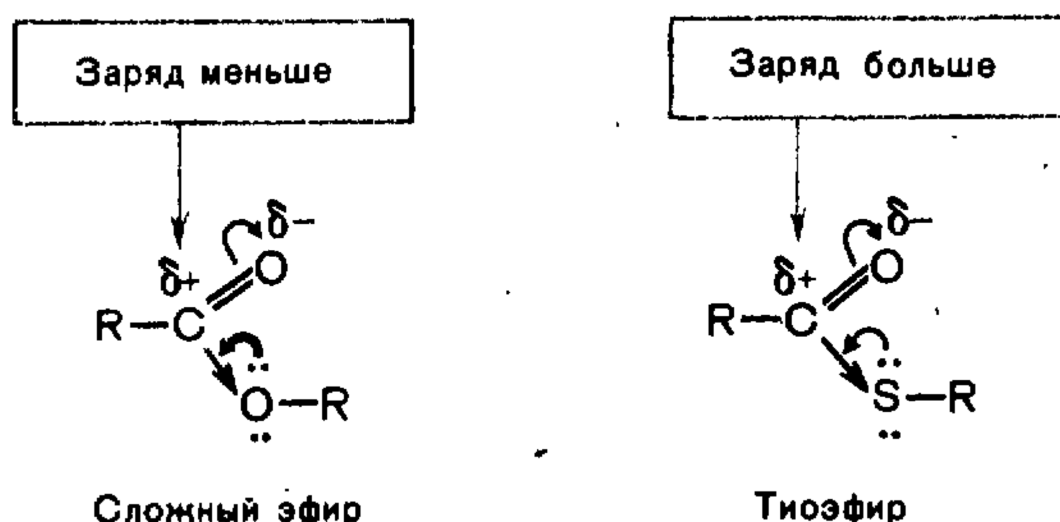
Этим путем, в частности, осуществляется ацетилирование гидроксилсодержащих соединений.



Например, с участием ацетилкофермента А протекает превращение холина в ацетилхолин (см. 9.3.5).

Ацильные производные кофермента А выбраны природой в качестве переносчиков ацильных групп не случайно. По сравнению с обычными сложными эфирами тиоэфиры карбоновых кислот, к которым относятся ацильные производные кофермента А, обладают большей способностью к нуклеофильному заме-

щению. Это обусловлено, с одной стороны, меньшим (по сравнению с RO-группой) $+M$-эффектом RS-группы. Взаимодействие между вакантной $2p$-AO углерода и $3p$-AO серы менее эффективно, чем соответствующее взаимодействие с $2p$-электронами атома кислорода, находящимися на том же электронном уровне и таким образом более близкими по величине энергии. В результате эффективный частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода в тиоэфирах выше, чем в сложных эфирах.

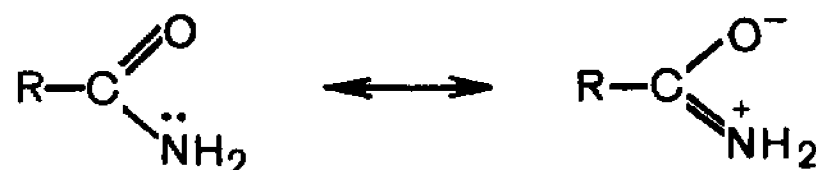


С другой стороны, тиолы кислее спиртов, т. е. алкилсульфид-ионы стабильнее алкоксид-ионов и, следовательно, являются более легко уходящими группами.

7.3.3. Амиды, гидразиды и нитрилы

Амиды карбоновых кислот в зависимости от степени замещения у атома азота могут быть первичными $RCONH_2$, вторичными RCONHR′ и третичными RCONR′R″.

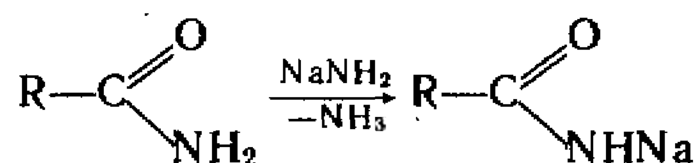
За счет взаимодействия неподеленной пары электронов атома азота с π-электронами поляризованной двойной связи карбонильной группы (см. 2.3.1) связь C—N в амидах имеет частично двойной характер (более подробно см. 11.3).



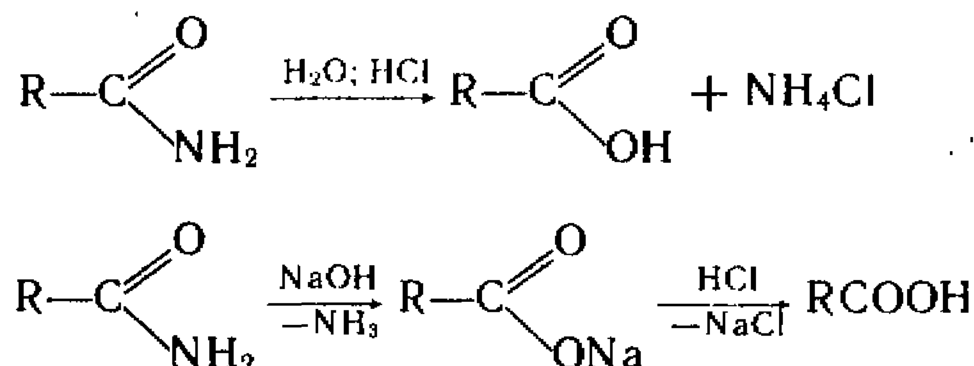
Поэтому свободное вращение вокруг данной связи заторможено и амидная группировка имеет строение, близкое к плоскому, что важно для структуры пептидов и белков (см. 11.3).

Другим следствием образования p,π-сопряженной системы является понижение основности амидов по сравнению с аминами. Амиды образуют непрочные, легко гидролизующиеся соли только с очень сильными кислотами.

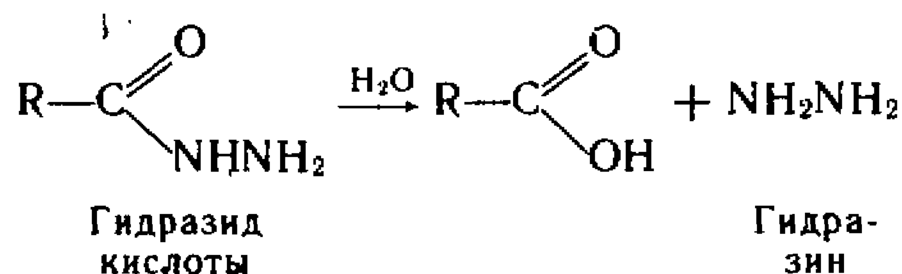
Амиды проявляют амфотерные свойства. Они могут реагировать с сильными основаниями, например амидом натрия, образуя соответствующие соли.



По сравнению с другими производными карбоновых кислот амиды наименее склонны к реакциям нуклеофильного замещения. Это справедливо и в отношении их гидролиза, который осуществляется в достаточно жестких условиях (многочасовое кипячение с концентрированными водными растворами кислот или щелочей).

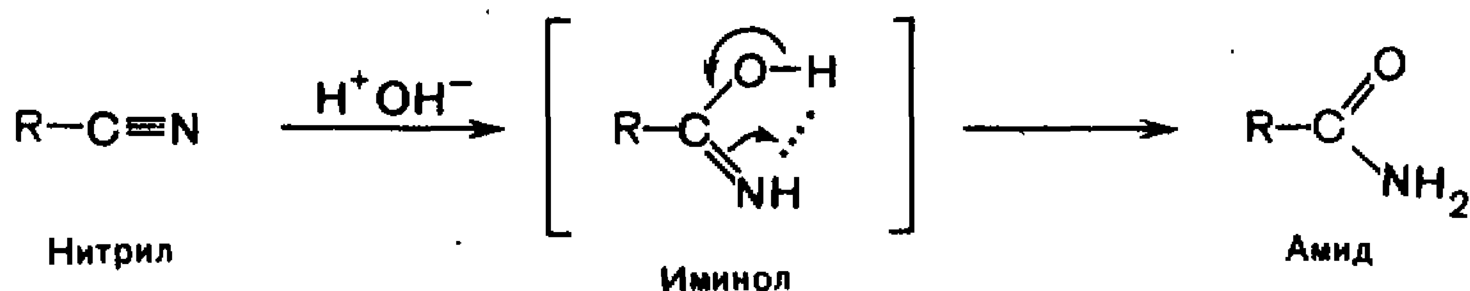


Гидразиды карбоновых кислот $RCONHNH_2$ можно рассматривать как аналоги амидов, содержащие вместо аминогруппы остаток гидразина. Многие гидразиды являются лекарственными средствами. Гидролиз гидразидов, как и гидролиз амидов, протекает в достаточно жестких условиях в кислой и щелочной средах.



Нитрилы R—C≡N можно представить как производные карбоновых кислот, в которых атом кислорода карбонильной группы и гидроксильная группа замещены на трехвалентный атом азота.

Гидратация нитрилов проходит в кислой или щелочной среде. Ее можно представить как нуклеофильное присоединение воды к поляризованной тройной связи нитрила с образованием промежуточного иминола, который далее изомеризуется в амид.

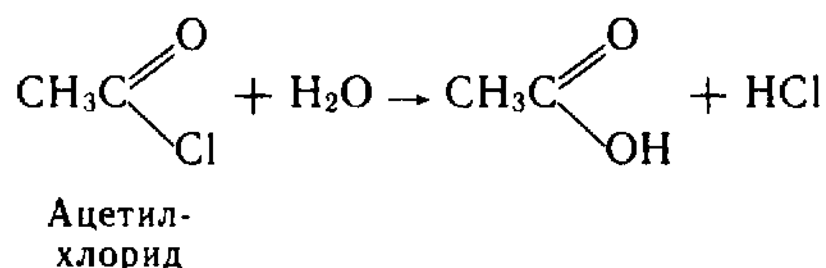


Нитрилы представляют собой еще более слабые основания, чем амиды. Они практически лишены осно́вных свойств, поскольку атом азота в нитрилах находится в *sp*-гибридизованном состоянии и, следовательно, более элекроотрицателен, чем атом азота в других азотистых основаниях. Поэтому он сильнее удерживает ответственную за основность свободную пару электронов.

7.3.4. Ангидриды

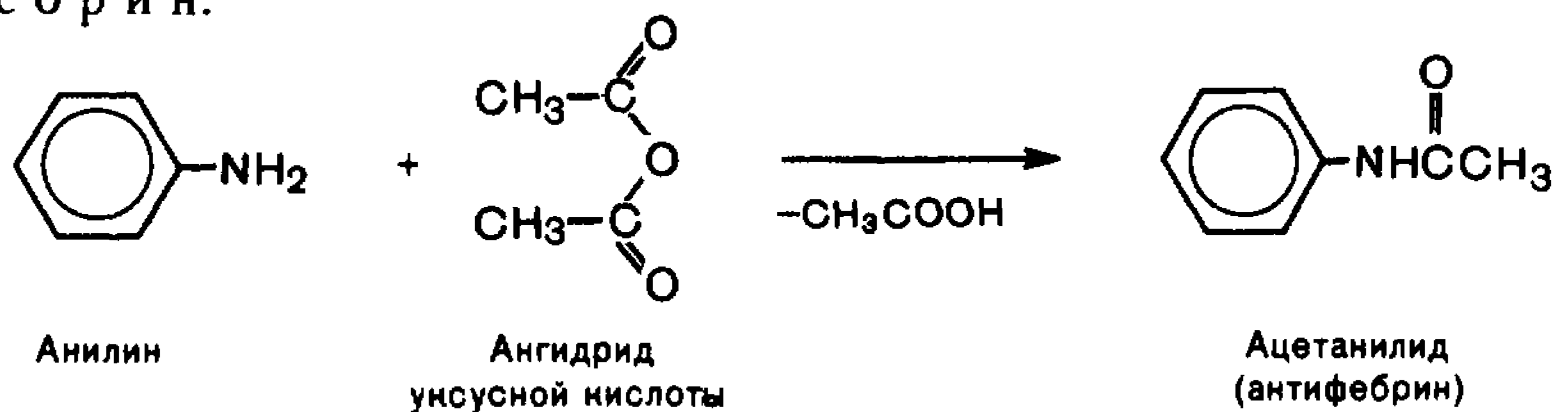
Ангидриды карбоновых кислот могут содержать остатки одинаковых кислот RCO—O—COR или быть смешанными RCO—O—COR′. Простые ангидриды можно рассматривать как продукты, образованные за счет отщепления молекулы воды от двух молекул кислоты; смешанные ангидриды — как продукты отщепления молекулы воды от молекул двух разных карбоновых кислот. Существуют также смешанные ангидриды карбоновых и минеральных кислот. Из них наиболее важны галогенангидриды R—CO—Hal и ацилфосфаты R—CO—OP(O)(OH)$_2$.

Галогенангидриды — наиболее активные ацилирующие реагенты среди производных карбоновых кислот. Так, ацетилхлорид легко гидролизуется водой (ацетилирует воду) с выделением тепла и образованием уксусной кислоты.



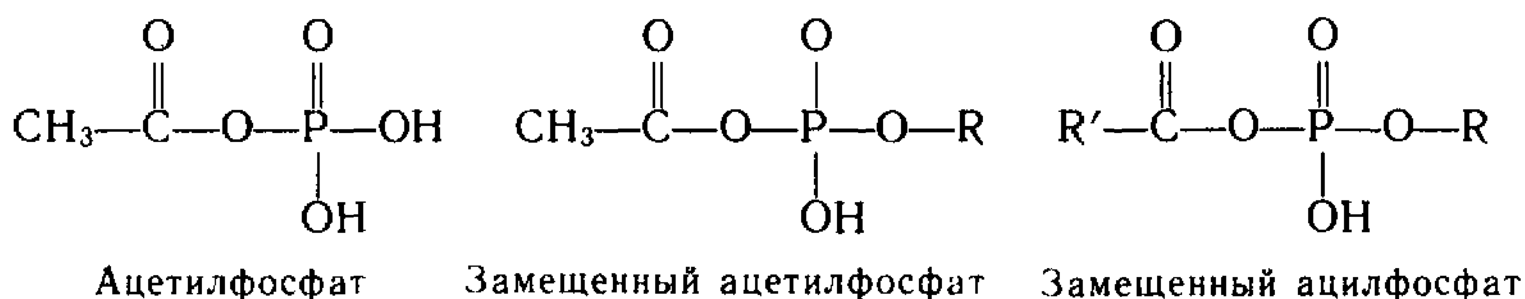
Реакции с участием галогенангидридов практически необратимы. Для связывания выделяющегося галогеноводорода иногда добавляют основание, например пиридин.

Ангидриды карбоновых кислот также могут быть использованы как ацилирующие средства. Примером служит синтез ацетанилида (N-фенилацетамида) — одного из первых жаропонижающих средств, известного под названием *антифебрин*.



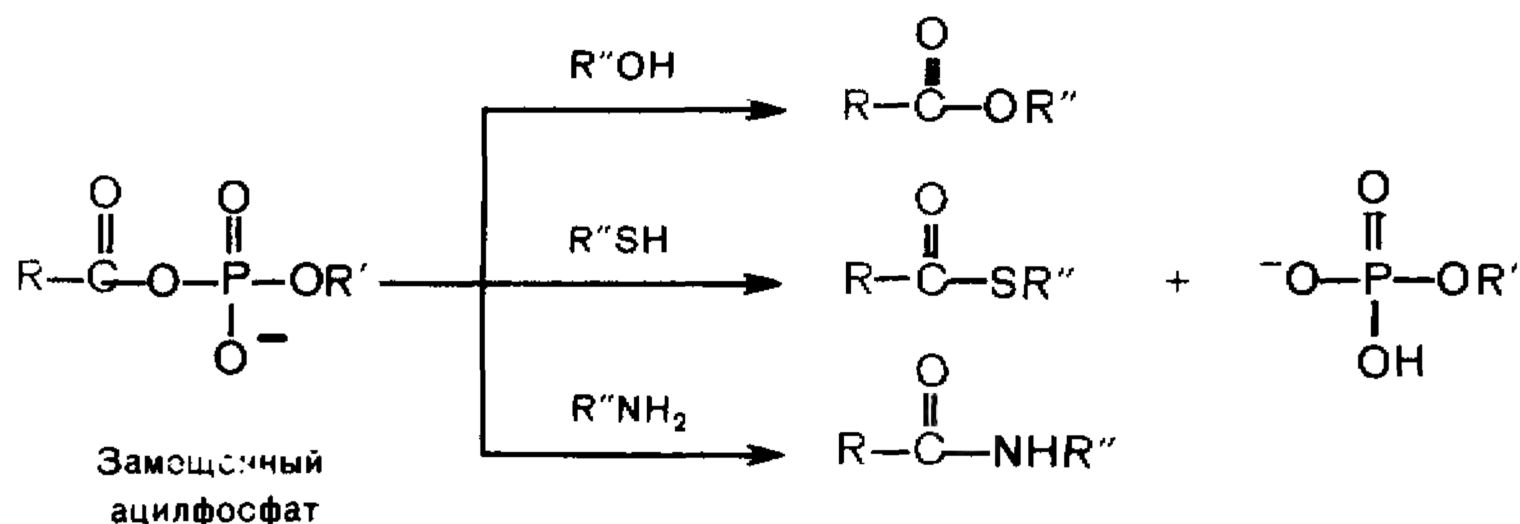


Перенос ацильных групп. Ацилфосфаты играют важную роль в биохимических процессах как переносчики ацильных групп, например *ацетилфосфат* и родственные соединения — *замещенный ацетилфосфат* и *замещенные ацилфосфаты*.



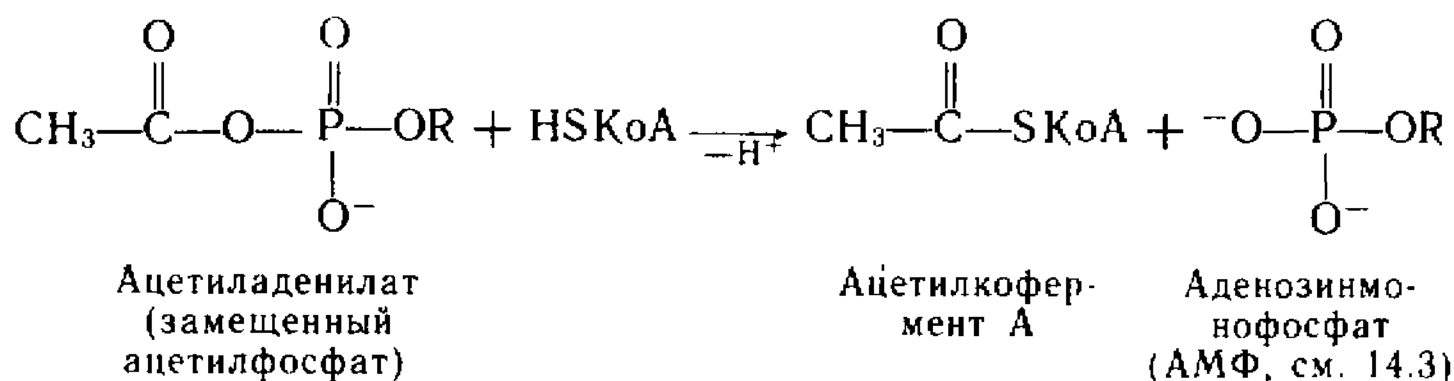
(R — остаток нуклеозида аденозина, R′ — радикал карбоновой кислоты)

Замещенные ацилфосфаты являются метаболитами, с участием которых в организме осуществляется перенос ацильных остатков к гидроксильным, тиольным и аминогруппам различных соединений.



Приведенные реакции нуклеофильного замещения у sp^2-гибридизованного карбонильного атома углерода проходят легко, так как фосфатные группы являются хорошо уходящими (см. 4.4.1).

В качестве примера можно привести один из путей образования ацетилкофермента А — взаимодействие кофермента А с ацетиладенилатом (см. 13.3), представляющим собой замещенный ацетилфосфат.





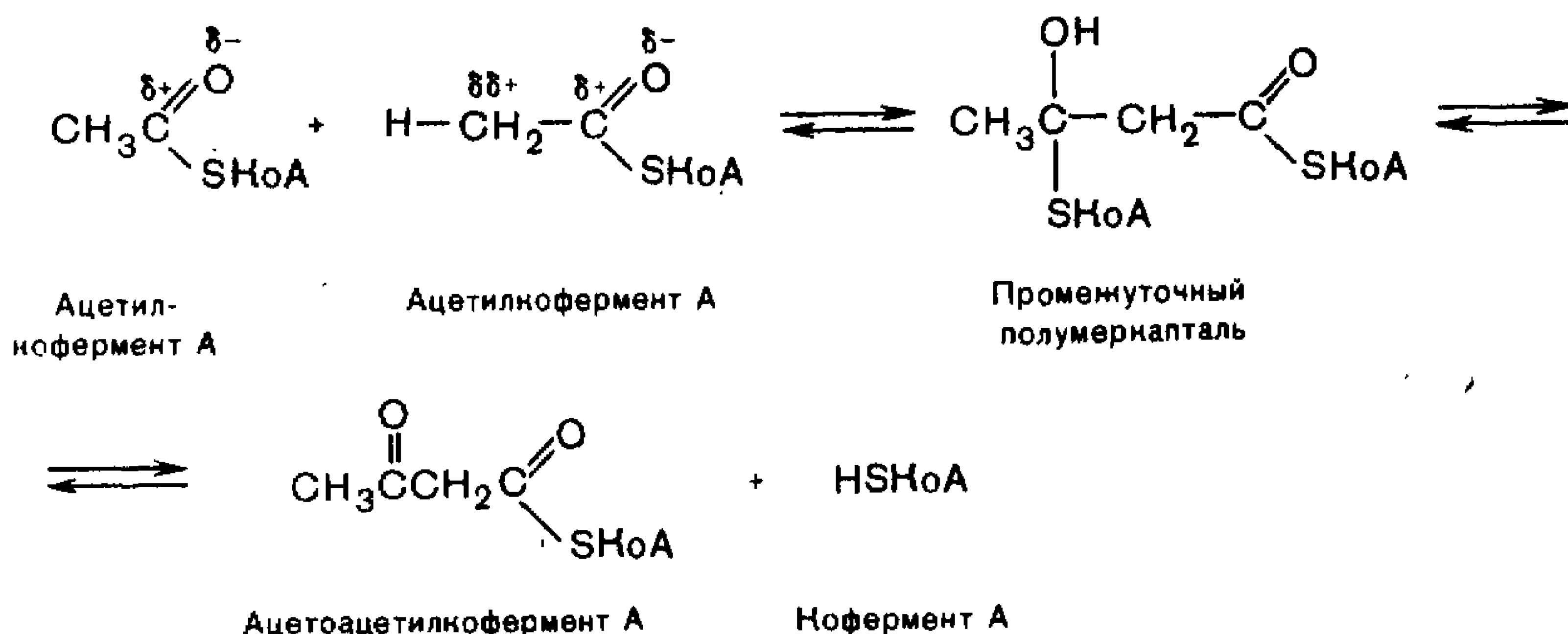
7.4. РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ С УЧАСТИЕМ АЦЕТИЛКОФЕРМЕНТА А

Реакции конденсации, в основе которых лежит способность одного карбонильного соединения присоединяться к карбонильной группе этого же или другого карбонильного соединения, характерны не только для альдегидов и кетонов (см. 7.2), но и для производных карбоновых кислот, в частности сложных эфиров и тиоэфиров. Такие реакции имеют большое биологическое значение. С их помощью в организме происходит образование новых связей углерод—углерод.

Непременными участниками реакций по типу альдольного присоединения in vivo являются тиоэфиры карбоновых кислот — производные кофермента А. В тиоэфирах, по сравнению с обычными эфирами, вследствие большого эффективного положительного

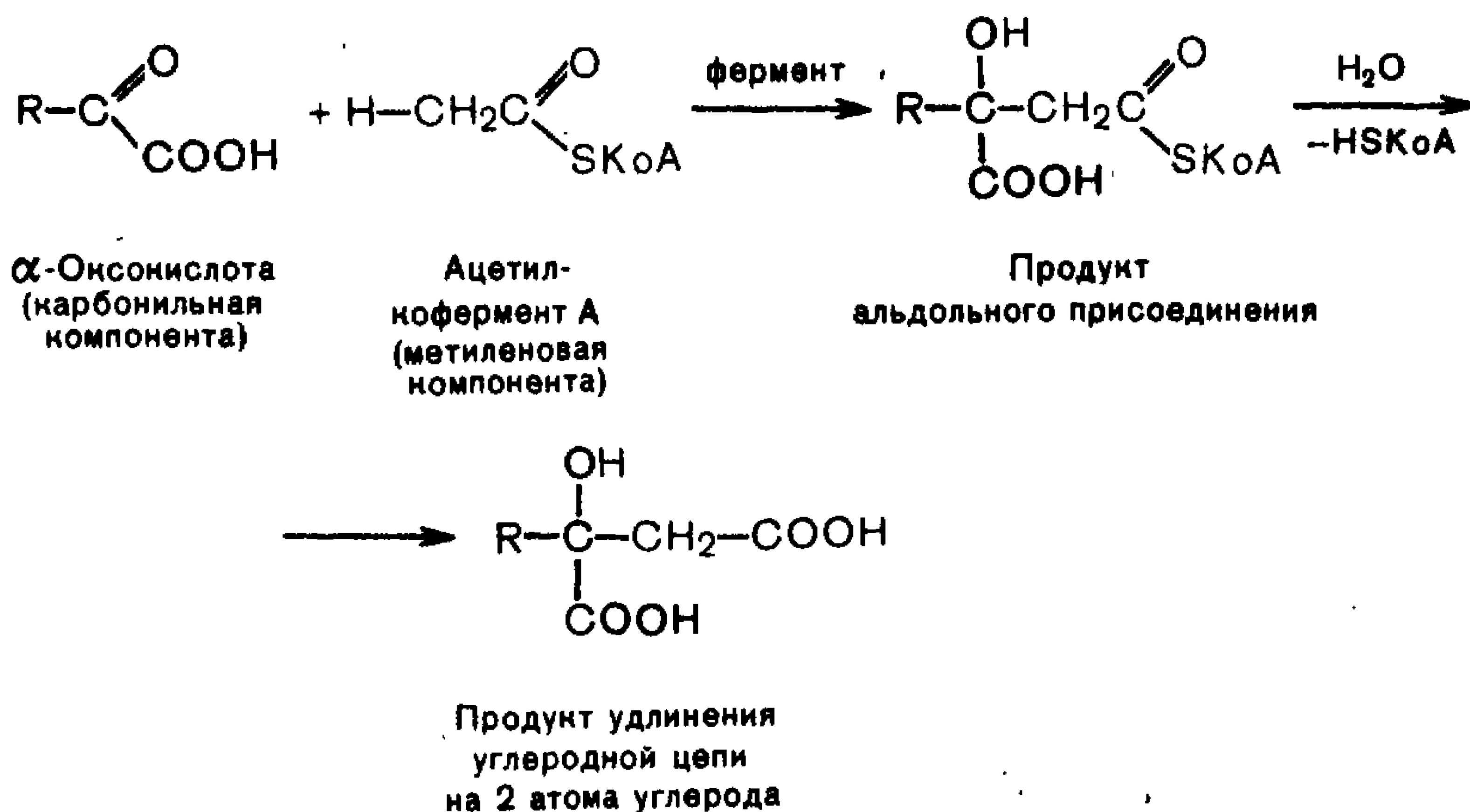
заряда на карбонильном атоме углерода нуклеофильное замещение у этого атома осуществляется легче (см. 7.3.2). По той же причине α-водородные атомы в тиоэфирах более подвижны и более активны в реакциях конденсации.

Так, при конденсации ацетилкофермента А по типу альдольного присоединения из двух молекул ацетилкофермента А образуются ацетоацетилкофермент А и кофермент А.



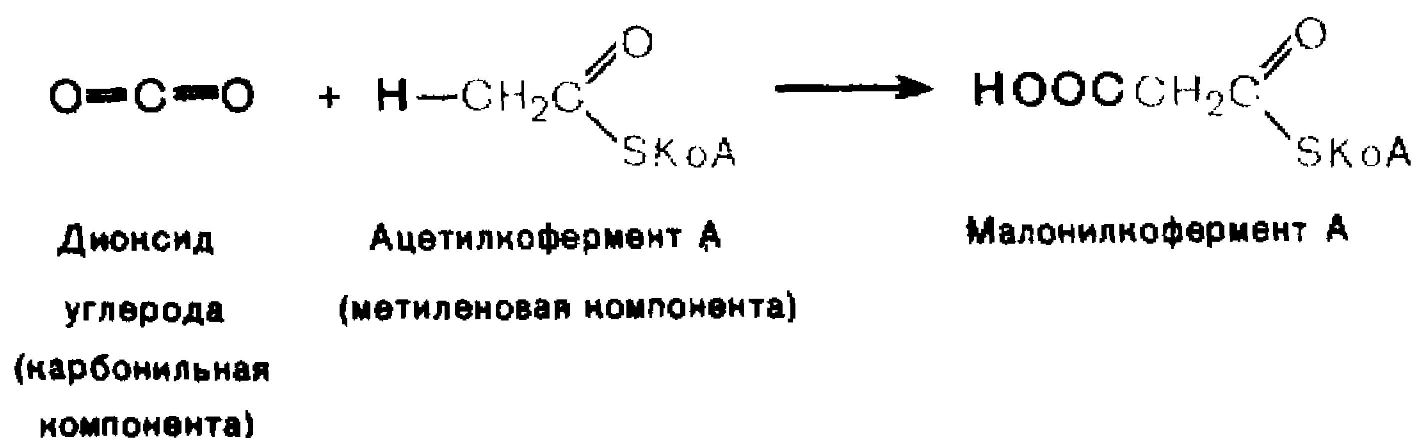
Приведенная схема реакции включает первоначальное образование нестойкого полумеркапталя, который далее претерпевает распад до карбонильного соединения и тиола, так как процесс присоединения тиолов к C=O группе обратим (см. 7.2). Весь процесс в целом может рассматриваться как нуклеофильное замещение у карбонильного атома углерода по тетраэдрическому механизму.

Другая важная реакция с участием ацетилкофермента А — его взаимодействие с α-оксокислотами, приводящее к образованию β-гидроксикислот. В этом случае роль «карбонильной» и «метиленовой» компонент реакции играет не одно, а различные вещества.



Последующий гидролиз тиоэфирной функции обеспечивает необратимость процесса в целом. Этим путем происходит образование лимонной кислоты в цикле трикарбоновых кислот (см. 9.3.6).

Еще один пример биологически важного процесса — образование малонилкофермента А при действии на ацетилкофермент А диоксида углерода. Последний в данном случае играет роль карбонильной компоненты.



Рассмотренная реакция по направлению обратна реакции декарбоксилирования карбоновых кислот.

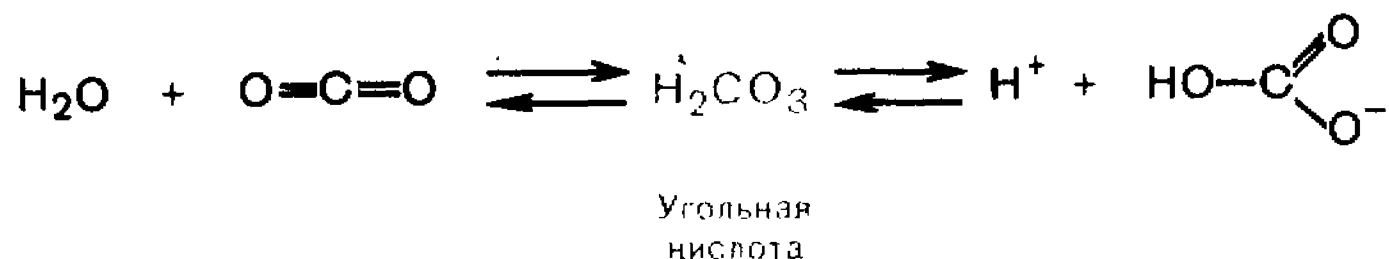
Таким образом, важной функцией тиоэфиров в организме является их использование для создания новых углерод — углеродных связей.

7.5. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ УГОЛЬНОЙ И СУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ

Угольная кислота HOCOOH занимает особое место среди соединений углерода. Она не имеет гомологов и любое замещение в ней ведет к получению функционального производного. Формально ее можно рассматривать одновременно как гидроксикислоту (гидроксимуравьиная) и как двухосновную карбоновую кислоту.

Угольная кислота и ее производные выполняют важные функции в организме, используются в синтетической практике, некоторые из них применяются в качестве лекарственных средств. На рис. 7.3 приведены наиболее важные производные угольной кислоты и их реакции.

Угольная кислота как индивидуальное соединение известна только в водном растворе. Попытка выделить кислоту из раствора приводит к ее разложению на диоксид углерода и воду.



В водном растворе угольная кислота заметно диссоциирована. Угольная кислота H_2CO_3 и гидрокарбонат-ион HCO_3^- составляют буферную систему, играющую определяющую роль в поддержании постоянного значения концентрации ионов водорода в крови.

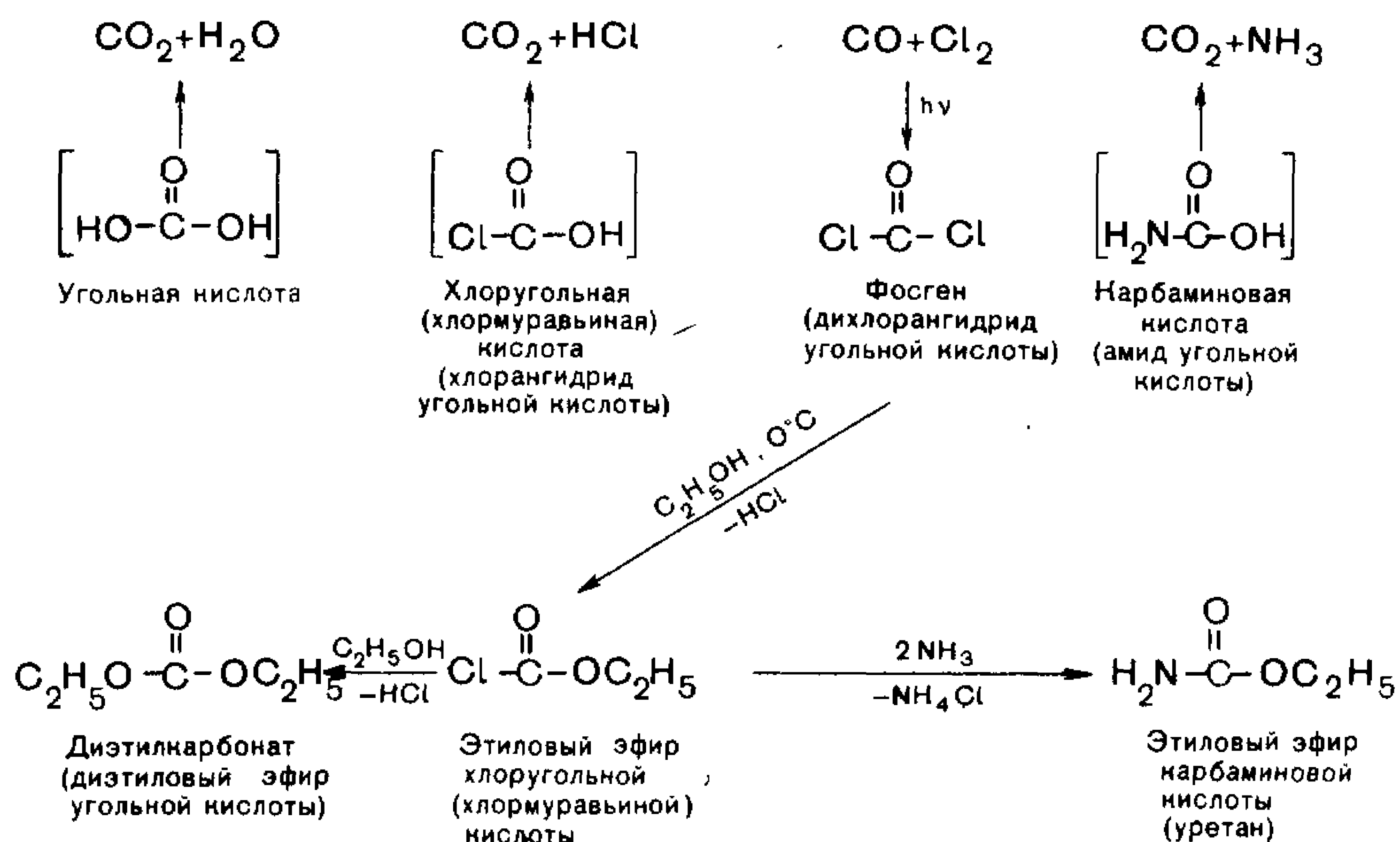


Рис. 7.3. Основные производные угольной кислоты (в квадратных скобках приведены формулы нестабильных соединений).

Диоксид углерода (углекислый газ) CO_2 — участник многих важных реакций карбоксилирования и декарбоксилирования in vivo и in vitro.

Карбоксилирование возможно в тех случаях, когда в реакцию с диоксидом углерода вступают соединения с частичным отрицательным зарядом на атоме углерода.

Реакция диоксида углерода с ацетилкоферментом А, приводящая in vivo к образованию малонилкофермента А, рассмотрена в разделе 7.4.

Подобно самой угольной кислоте в свободном виде не известны и некоторые ее производные: хлоругольная (хлормуравьиная) кислота $ClCOOH$ и моноамид H_2NCOOH (карбаминовая кислота). Однако их сложные эфиры вполне стабильные соединения. Для синтеза производных угольной кислоты может быть использован ее дихлорангидрид $COCl_2$ (фосген), легко образующийся при взаимодействии монооксида углерода с хлором на свету. Фосген — чрезвычайно ядовитый газ (т. кип. 8° С). В первую мировую войну он применялся в качестве боевого отравляющего вещества.

Некоторые эфиры хлоругольной кислоты, в частности бензиловый (карбобензоксихлорид) $C_6H_5CH_2—OCOCl$ и *трет*-бутиловый (*трет*-бутоксикарбонилхлорид) $(CH_3)_3C—OCOCl$, широко применяются в синтезе пептидов (см. 11.1.4).

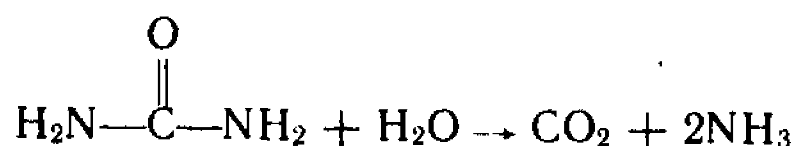
Этиловый эфир хлормуравьиной кислоты при реакции с аммиаком образует этиловый эфир карбаминовой кислоты $H_2NCOOC_2H_5$. Эфиры карбаминовой кислоты имеют общее название — уретаны.

Мочевина (карбамид) H_2NCONH_2 — диамид угольной кислоты — важнейший азотсодержащий конечный продукт обме-

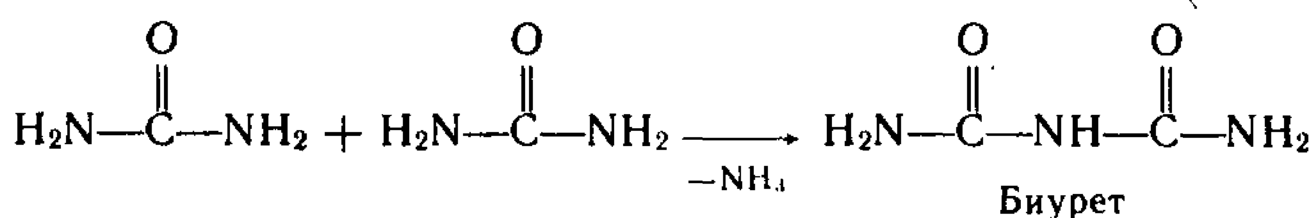
на веществ у человека (с мочой выделяется около 20—30 г мочевины в сутки).

Мочевина обладает основными свойствами и образует соли с одним эквивалентом кислоты (протонирование происходит по атому кислорода). Некоторые из солей, например оксалат и нитрат, плохо растворимы в воде.

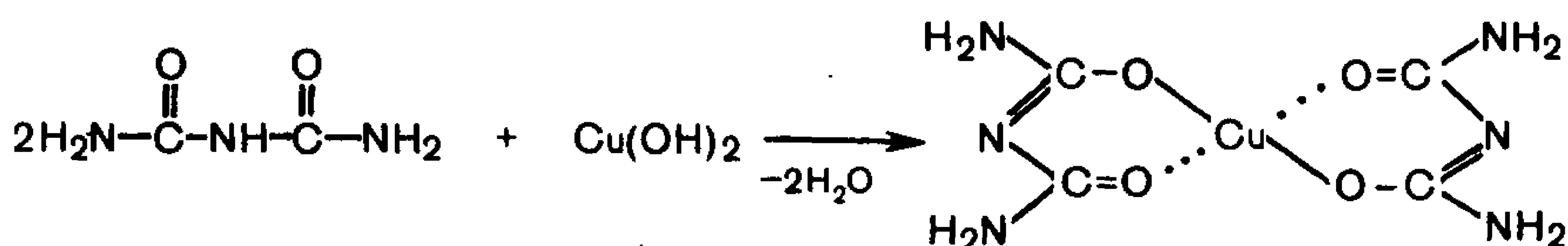
Кислоты и щелочи при нагревании вызывают гидролиз мочевины; ферментативно она гидролизуется под действием *уреазы*.



При медленном нагревании до температуры 150—160 °C мочевина разлагается с выделением аммиака и образованием биурета.

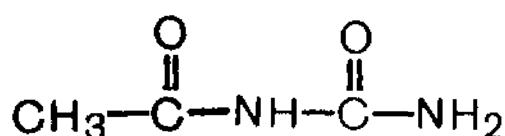


При взаимодействии биурета в щелочных растворах с ионами меди(II) наблюдается характерное фиолетовое окрашивание, обусловленное образованием хелатного комплекса (биуретовая реакция).

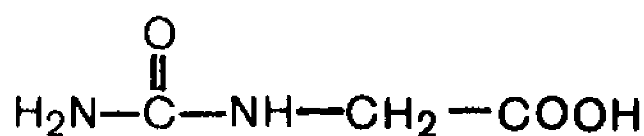


Остаток биурета в хелатном комплексе имеет имидную структуру.

Важными производными карбоновых кислот, содержащими остаток мочевины в качестве заместителя, являются уреиды. По аналогии с амидами кислот и аминокислотами различают уреиды кислот и уреидокислоты.



Уреид уксусной кислоты (уреид кислоты)

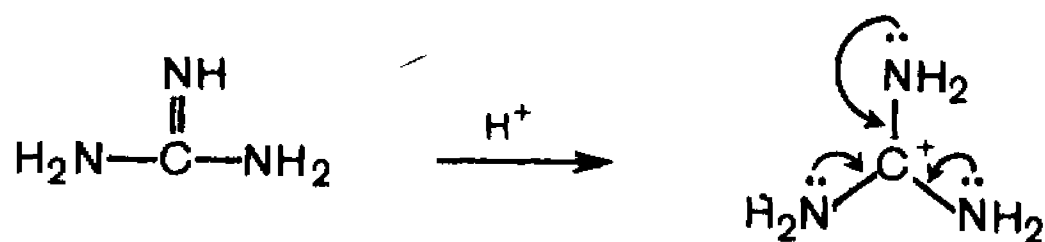


Уреидоуксусная кислота (уреидокислота)

Широкое распространение в качестве лекарственных средств, действующих на центральную нервную систему, получили цикли-

ческие уреиды малоновой кислоты — барбитураты (см. 10.4).

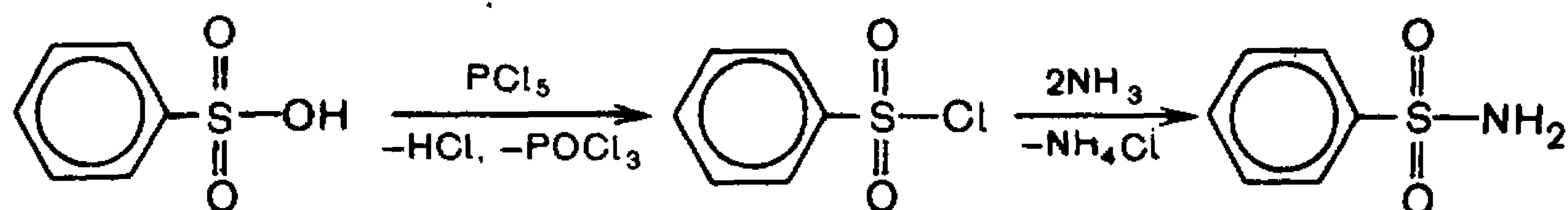
Азотистое производное мочевины — иминомочевина (гуанидин) — сильное основание, поскольку ее сопряженная кислота — ион гуанидиния — стабилизирован за счет сопряжения.



Гуанидин Гуанидиний-ион

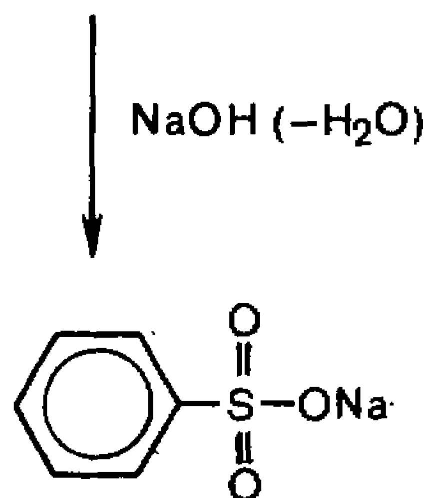
Сульфоновые кислоты (сульфокислоты) RSO_3H можно рассматривать как производные углеводородов, в которых атом водорода замещен на сульфогруппу — SO_3H. Наиболее известны сульфокислоты ароматического ряда; их простейшим представителем является бензолсульфокислота $C_6H_5SO_3H$. Подобно серной, сульфоновые кислоты обладают высокой кислотностью (вытесняют хлороводород из растворов хлорида натрия).

Сульфоновые кислоты, как и карбоновые кислоты, образуют функциональные производные — соли, эфиры, амиды, галогенангидриды и т. д.

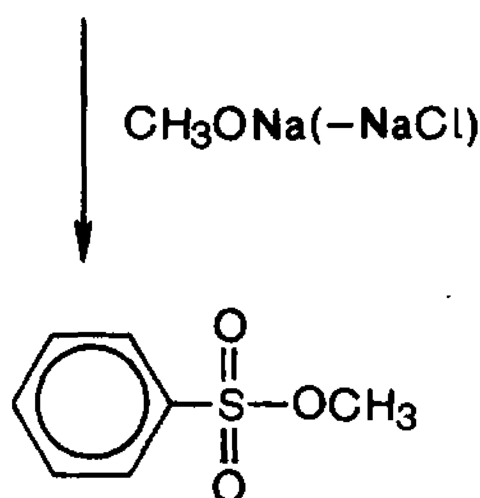


Бензолсульфонислота Бензолсульфохлорид Бензолсульфамид

NaOH (−H_2O) CH$_3$ONa(−NaCl)



Бензолсульфонат натрия



Метиловый эфир бензолсульфонислоты

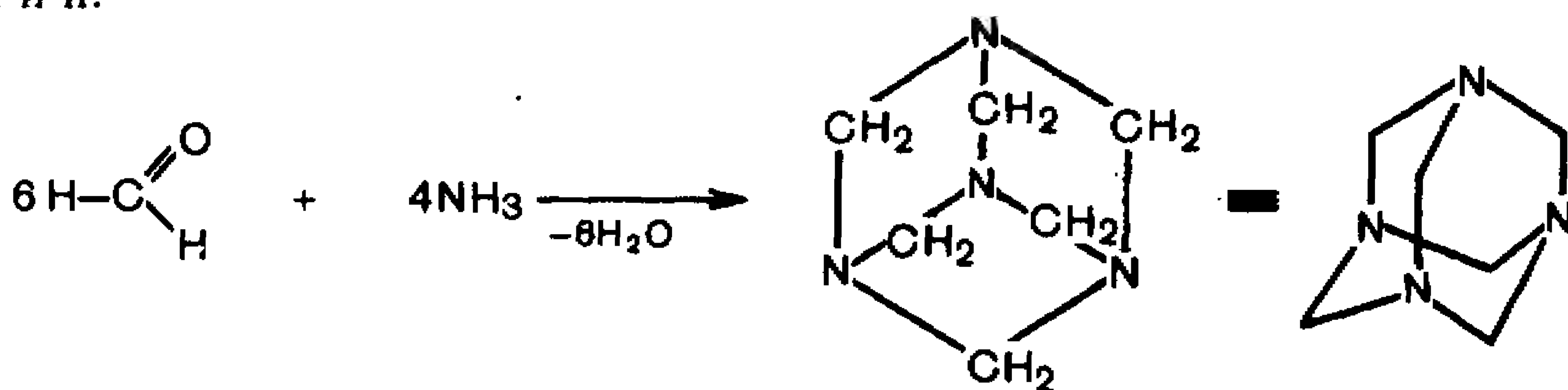
Большое значение в медицинской практике приобрели амиды *n*-аминобензолсульфокислоты (сульфаниловой кислоты) — сульфаниламидные средства (см. 9.4).



Медико-биологическое значение соединений с карбонильной группой и их применение в народном хозяйстве. Альдегиды и кетоны. Альдегидная группа обусловливает наркотическое действие и дезинфицирующие свойства соединений.

Муравьиный альдегид (формальдегид) обладает способностью свертывать белки. Его 40% водный раствор, называемый формалином, применяется в медицине как дезинфицирующее средство и консервант анатомических препаратов.

Взаимодействие аммиака с альдегидами и кетонами (см. 7.2) осложняется возможной циклизацией первоначальных продуктов присоединения. Так, в случае формальдегида, как показал А. М. Бутлеров, образуется гексаметилентетрамин — уротропин.



Гексаметилентетрамин (уротропин)

Гексаметилентетрамин используется в качестве дезинфицирующего средства при воспалении мочевых путей. Его действие основано на способности в кислой среде за счет обратимости приведенной выше реакции расщепляться с выделением формальдегида (поэтому, если моча не имеет кислой реакции, препарат оказывается неэффективным).

Хлоральгидрат $CCl_3CH(OH)_2$ применяется в медицине как успокаивающее и снотворное средство. В основе его фармакологического эффекта лежит специфическое действие на организм альдегидной группы. Наличие атомов галогена усиливает ее действие, а гидратация карбонильной группы снижает токсичность вещества в целом.

Карбоновые кислоты и их производные. Карбоновые кислоты и их эфиры широко распространены в природе. Большинство омыляемых липидов (см. 14.1) относится к сложным эфирам. Запах плодов, цветов и ягод в значительной степени обусловлен сложноэфирными веществами.

Присутствие карбоксильной группы в молекуле сложного вещества увеличивает его растворимость в воде. Особенно хорошо растворимы соли карбоновых кислот со щелочными металлами.

Муравьиная кислота содержится в крапиве и выделениях муравьев; оказывает раздражающее действие на кожу, может вызвать ожоги.

Уксусная кислота — продукт *уксуснокислого брожения* сахаров. В медицине применяется в виде солей. Ацетат калия CH_3COOK — умеренное диуретическое средство; ацетат свинца(II) $(CH_3COO)_2Pb \cdot 3H_2O$ — вяжущее средство, применяется при воспалительном заболевании кожи и слизистых оболочек. Уксусная кислота используется для консервирования пищевых продуктов.

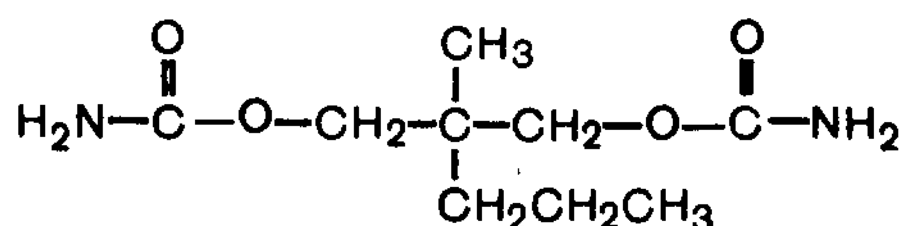
Масляная кислота имеет неприятный запах, содержится в прогоркшем масле и поте.

Изовалериановая кислота $(CH_3)_2CHCH_2COOH$ находится в корнях валерианы; входит в состав валидола (см. 14.2), настоек валерианы. Оказывает успокаивающее действие.

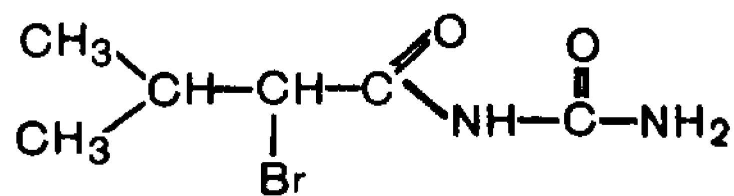
Бензоат натрия C_6H_5COONa — отхаркивающее и слабо дезинфицирующее средство.

Большое медико-биологическое значение имеют производные угольной кислоты — уретаны, уреидо- и гуанидинопроизводные.

Уретаны — эфиры карбаминовой кислоты H_2NCOOR — оказывают психотропное действие. Некоторые из них применяются при нервно-психических заболеваниях, проявляют снотворное действие. В частности мепротан (мепробамат) используется как транквилизатор.



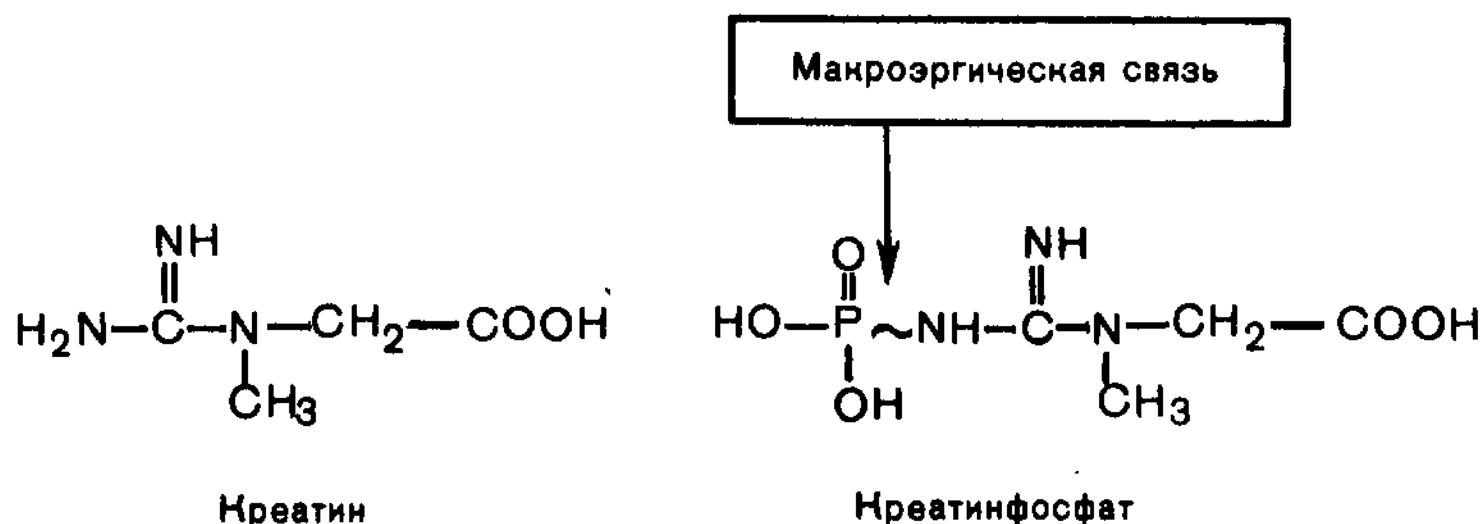
Мепротан (мепробамат), дикарбамат 2-метил-2-пропилпропандиола-1,3



Уреид α-бромизовалериановой кислоты (бромурал, бромизовал)

Уреиды кислот R—CO—$NHCONH_1$ также применяются в медицине. В частности уреид α-бромизовалериановой кислоты (бромурал, бромизовал) используется как мягкое снотворное средство. Его эффект обусловлен сочетанием известных своим угнетающим действием на центральную нервную систему брома и остатка изовалериановой кислоты.

Остаток гуанидина входит в состав α-аминокислоты — аргинина (см. 11.1.1), а также нуклеинового основания — гуанина (см. 13.1) и молекулы креатина.



Креатин

Креатинфосфат

Креатин в виде фосфата содержится в мышечной ткани позвоночных. Он относится к так называемым макроэргическим веществам, при реакциях которых высвобождается необходимая организму энергия (см. 13.3). В креатинфосфате макроэргической является P$\sim$N связь; ее гидролиз протекает с выделением значительного количества энергии.

▲ Основные понятия и термины

Карбонильная группа
— поляризация
— как электрофильный реакционный центр
— влияние кислотного катализа
Альдегиды и кетоны
— нуклеофильное присоединение
— реакции присоединения-отщепления
— гидратация
— присоединение спиртов и тиолов
— альдольное присоединение
— альдольное расщепление
Ацетали
Полуацетали
Имины

Карбоновые кислоты и их функциональные производные
— кислотность
— нуклеофильное замещение
Реакции ацилирования
— тетраэдрический механизм
— этерификация
— гидролиз
— аммонолиз
Реакции по типу альдольного присоединения с участием тиоэфиров
Сульфоновые кислоты
— сульфонамиды
Угольная кислота и ее производные
— мочевина (уреиды)
— уретаны

Глава 8

ОКИСЛЕНИЕ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

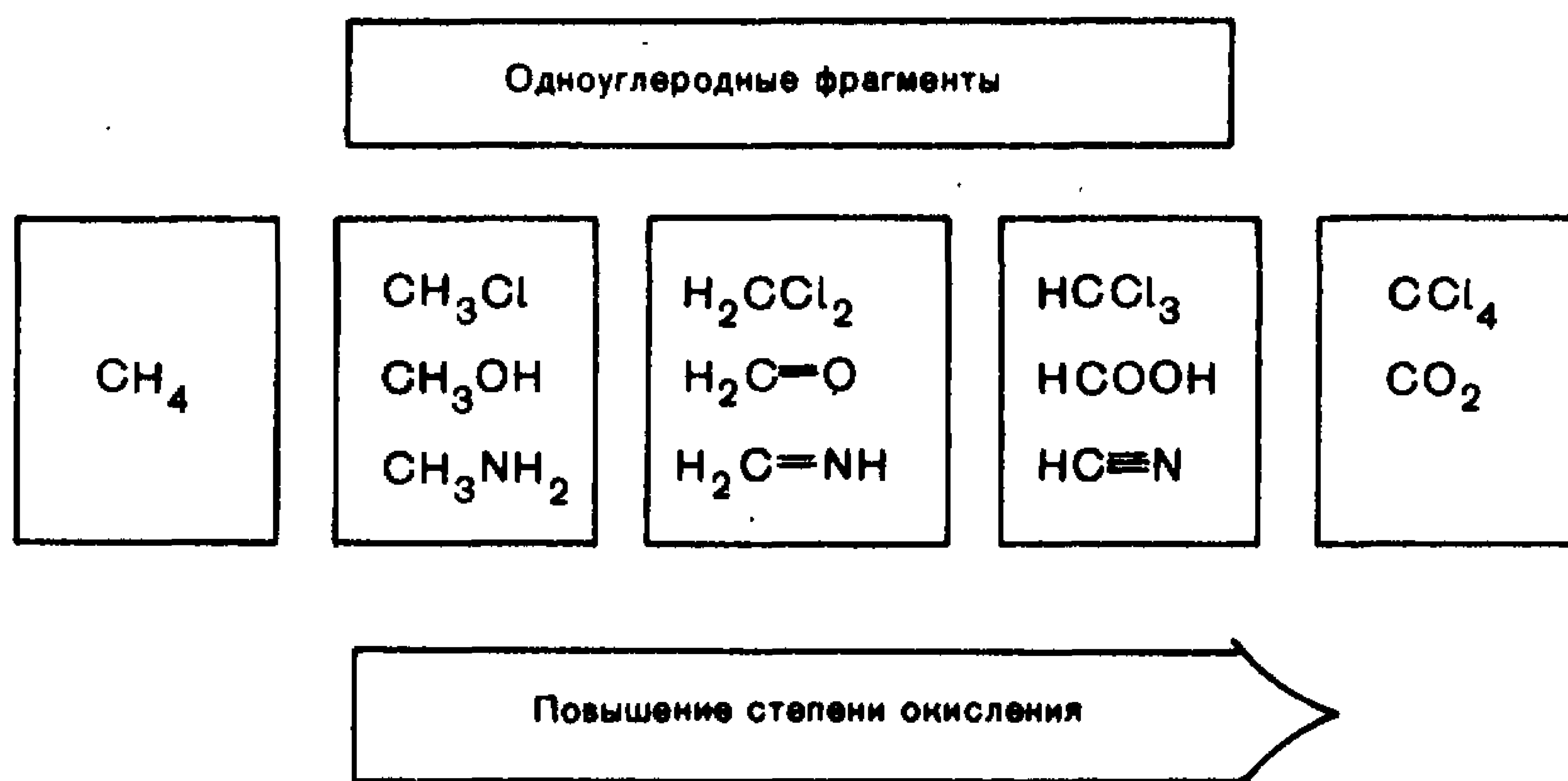
Окислительно-восстановительные реакции занимают большое место в органической химии. Важнейшее значение они имеют и для процессов жизнедеятельности. С их помощью организм удовлетворяет свои энергетические потребности, поскольку при окислении органических веществ происходит высвобождение энергии. С другой стороны эти реакции служат для превращения пищи в компоненты клетки.

● Окисление в органической химии — процесс удаления водорода с образованием кратной связи или новой связи между атомом углерода и гетероатомом, более электроотрицательным, чем водород, например атомами кислорода, азота, серы и т. д.

Процесс окисления включает переход электронов от органического субстрата к реагенту — окислителю.

● Восстановление — процесс, обратный окислению, — сопровождается образованием новых связей с водородом и включает перенос электронов к органическому субстрату.

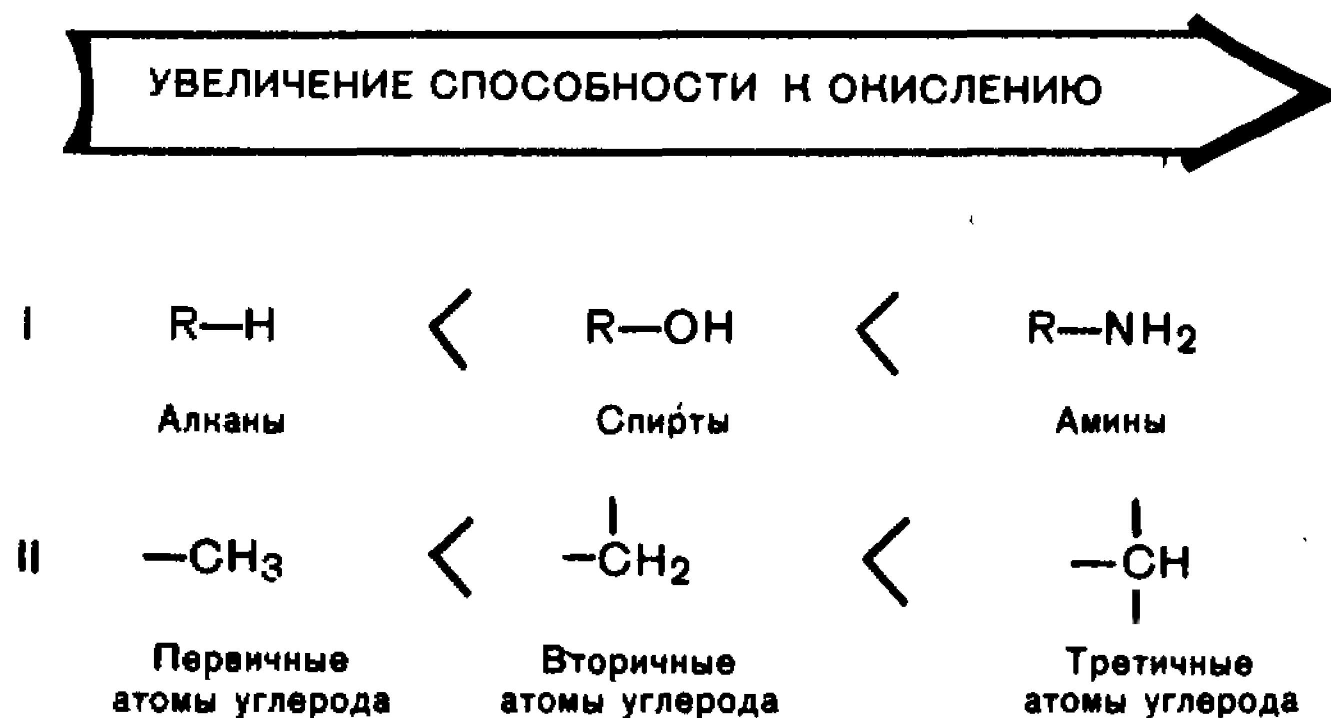
В окислительно-восстановительных процессах меняется степень окисления атома углерода (см. 4.1).

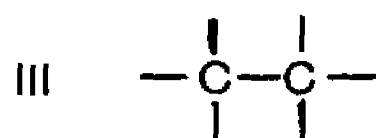
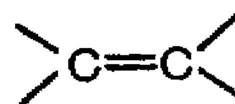


8.1. ОКИСЛЕНИЕ

Окислители представляют собой соединения, обладающие высоким сродством к электрону. Окислителями могут служить кислород, пероксиды, азотная кислота, галогены, гипогалогениты, хлорная кислота, соединения металлов в высших степенях окисления (например оксид марганца(IV), оксид свинца(II), перманганат калия, хромовая кислота).

Окисление органического субстрата протекает тем легче, чем сильнее его тенденция к отдаче электронов. По способности к окислению органические субстраты можно расположить в следующие ряды.

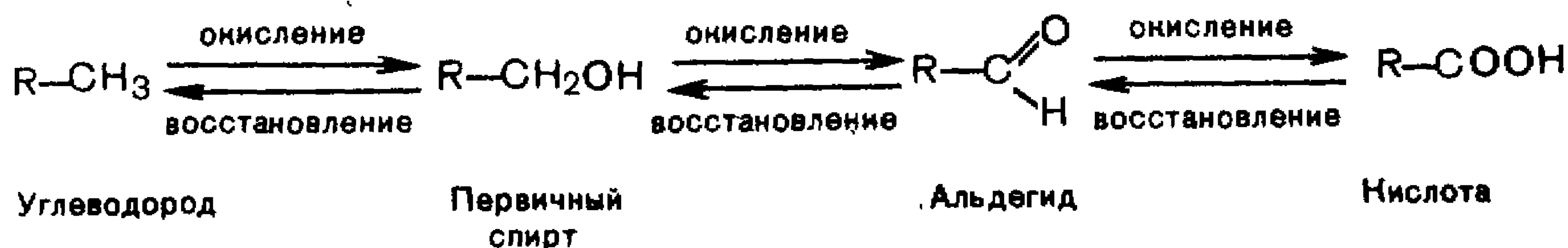


III   

Атомы углерода в sp^3-гибридизованном состоянии — Атомы углерода в sp^2-гибридизованном состоянии

Окисление С—Н связей. При сгорании углеводородов происходит их полное окисление с образованием диоксида углерода и воды. При неполном окислении получается набор разных соединений. Ниже показана последовательность основных процессов окисления и восстановления углеводородов и их кислородсодержащих производных.

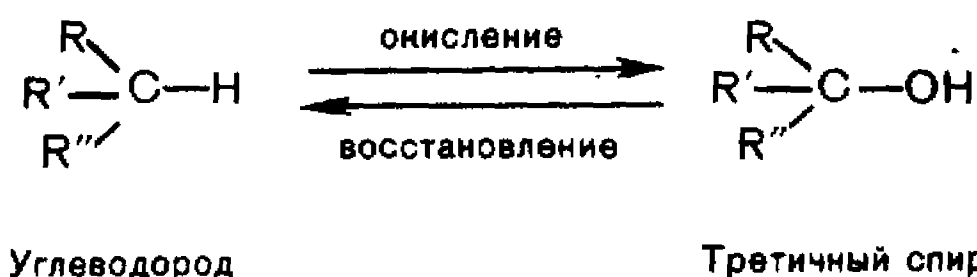
ПЕРВИЧНЫЙ АТОМ УГЛЕРОДА



ВТОРИЧНЫЙ АТОМ УГЛЕРОДА



ТРЕТИЧНЫЙ АТОМ УГЛЕРОДА



Насыщенные углеводороды — наиболее трудно окисляющиеся органические соединения. Для их окисления необходимы жесткие условия (например горячая хромовая смесь); более мягкие окислители в обычных условиях на них не действуют.

Промежуточные продукты окисления — первичные, вторичные спирты и альдегиды — окисляются легче исходных углеводородов. Последующему окислению, как правило, подвергается уже начавший окисляться атом углерода. Конечные продукты непол-

ного окисления углеводородов — карбоновые кислоты, кетоны и третичные спирты — требуют для своего окисления гораздо более жестких условий, необходимых для разрыва углерод — углеродных связей.

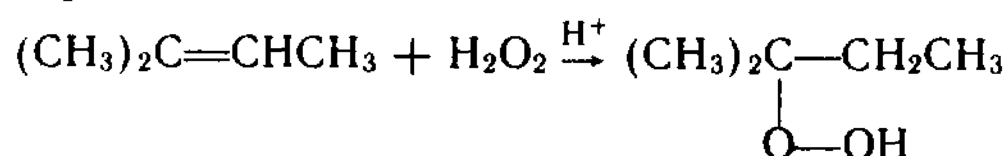
Гидропероксиды R—O—O—H — важные промежуточные продукты окисления C—H связей в мягких условиях, в частности в условиях организма. Способность C—H связи к окислению увеличивается, если она расположена рядом с двойной связью или ароматическим кольцом. Ранее были описаны свободнорадикальные цепные реакции аллильных и бензильных соединений с молекулярным кислородом, ведущие к гидропероксидам или продуктам их превращений (см. 5.1.2).



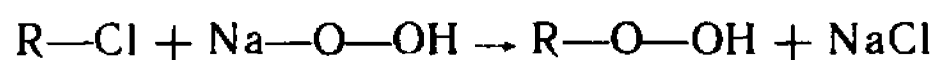
$$R{-}H + O_2 \rightarrow R{-}O{-}O{-}H$$

Гидропероксид

Другие пути образования гидропероксидов — электрофильное присоединение гидропероксида водорода к ненасыщенным соединениям и реакции нуклеофильного замещения с участием в качестве нуклеофилов гидропероксидов щелочных металлов или пероксида водорода.



$$(CH_3)_2C{=}CHCH_3 + H_2O_2 \xrightarrow{H^+} (CH_3)_2C(O{-}OH){-}CH_2CH_3$$



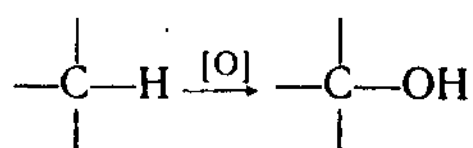
$$R{-}Cl + Na{-}O{-}OH \rightarrow R{-}O{-}OH + NaCl$$



$$(CH_3)_3COH + H_2O_2 \xrightarrow{H^+} (CH_3)_3C{-}O{-}OH + H_2O$$

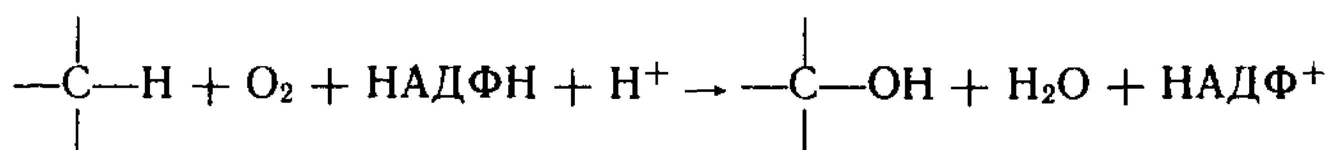


Ферментативное гидроксилирование. Эта реакция играет важную роль в метаболизме органических соединений. Формальным результатом процесса является внедрение одного атома кислорода по связи C—H.



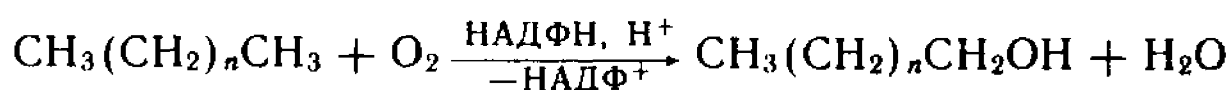
$$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-H \xrightarrow{[O]} -\overset{|}{\underset{|}{C}}-OH$$

Окисление осуществляется молекулярным кислородом. При этом один атом кислорода входит в состав вводимой в субстрат гидроксильной группы, а другой восстанавливается с образованием молекулы воды. В связи с этим требуется участие в реакции восстанавливающего агента, например кофермента НАДН или НАДФН (см. 13.3).



$$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-H + O_2 + \text{НАДФН} + H^+ \rightarrow -\overset{|}{\underset{|}{C}}-OH + H_2O + \text{НАДФ}^+$$

Примером может служить гидроксилирование метильных групп в алканах.



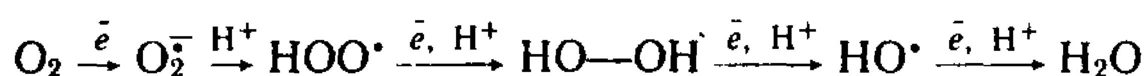
$$CH_3(CH_2)_nCH_3 + O_2 \xrightarrow[-\text{НАДФ}^+]{\text{НАДФН, } H^+} CH_3(CH_2)_nCH_2OH + H_2O$$

Гидроксилированию могут также подвергаться концевые CH_3-группы углеводородных радикалов жирных кислот, N-алкильные заместители во вторичных и третичных аминах, атомы углерода ароматических колец.

Окисление органических веществ пищи осуществляется in vivo за счет молекулярного кислорода воздуха. Молекула кислорода достаточно стабильна. Учитывая, что атом кислорода имеет на внешнем электронном уровне шесть электронов, можно было бы предположить наличие двойной связи в молекуле кислорода. Известно однако, что молекула кислорода парамагнитна и это заставляет принять для нее структуру с двумя неспаренными электронами.



В процессе окисления молекула кислорода в конечном итоге восстанавливается до двух молекул воды, принимая четыре электрона и четыре протона. Наиболее важными из промежуточных продуктов являются супероксидный анион-радикал $O_2^{\overline{\cdot}}$ гидропероксидный радикал $HOO^{\bullet}$, пероксид водорода H_2O_2 и гидроксидный радикал $HO^{\bullet}$.



$$O_2 \xrightarrow{\bar{e}} O_2^{\overline{\cdot}} \xrightarrow{H^+} HOO^{\cdot} \xrightarrow{\bar{e},\ H^+} HO{-}OH \xrightarrow{\bar{e},\ H^+} HO^{\cdot} \xrightarrow{\bar{e},\ H^+} H_2O$$

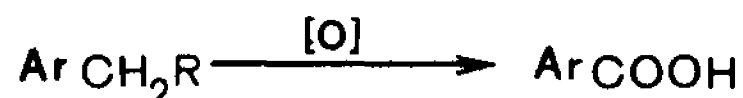
Промежуточно образующиеся радикальные частицы могут in vivo играть роль инициаторов радикальных процессов, в частности пероксидного окисления липидов (см. 14.1.4).

Пероксид водорода может служить в организме в качестве гидроксилирующего реагента. Избыток пероксида водорода удаляется с помощью фермента *каталазы*, ускоряющего его разложение до кислорода и воды.



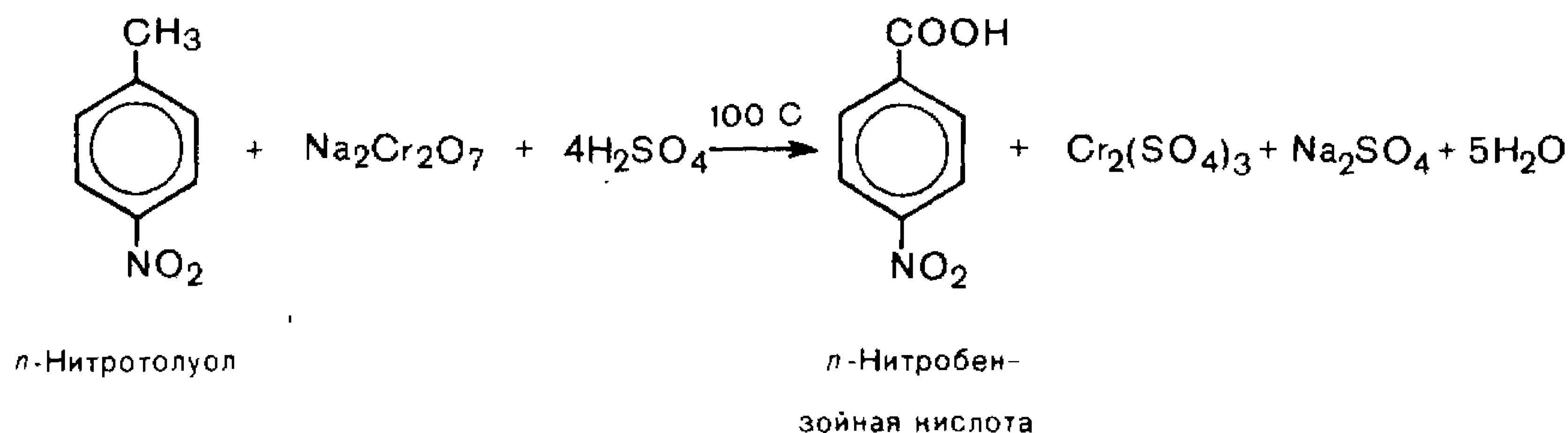
$$2H_2O_2 \xrightarrow{\text{фермент}} 2H_2O + O_2$$

Производные бензола или ароматических гетероциклов, содержащие неразветвленные и разветвленные углеводородные радикалы, обычно окисляются в кислоты, хотя иногда удается, подбирая нужные условия, получать промежуточные спирты и альдегиды.



$$ArCH_2R \xrightarrow{[O]} ArCOOH$$

При синтезе ароматических кислот в качестве окислителей обычно применяют хромовую кислоту или щелочной раствор перманганата калия.

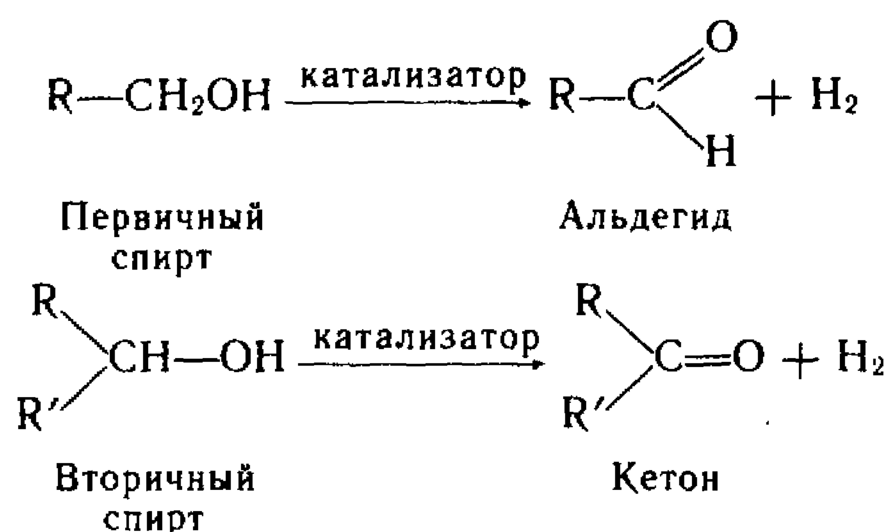


Первичные и вторичные спирты по сравнению с углеводородами окисляются в более мягких условиях. При окислении первичных спиртов необходимо быстро выделять альдегид из реакционной смеси для предотвращения его дальнейшего окисления в карбоновую кислоту.

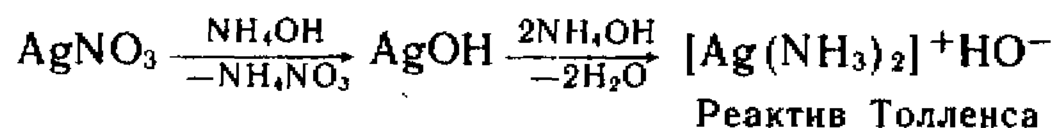


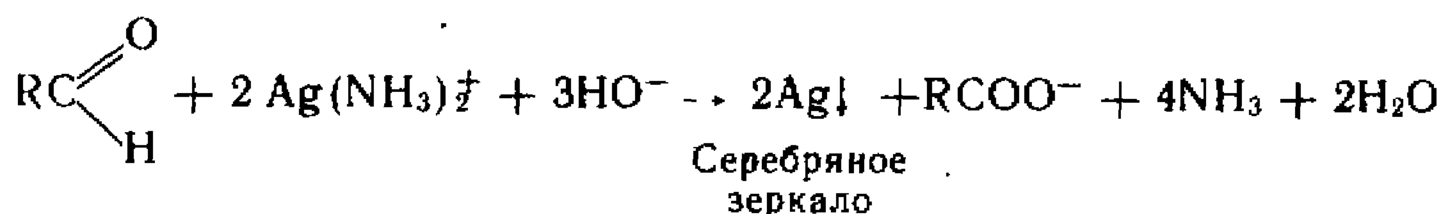
Дегидрирование — особый случай окисления. В ходе дегидрирования субстрат теряет два атома водорода, что эквивалентно потере двух протонов и двух электронов ($2H^+$ и $2\bar{e}$) или протона и гидрид-иона (H^+ и H^-).

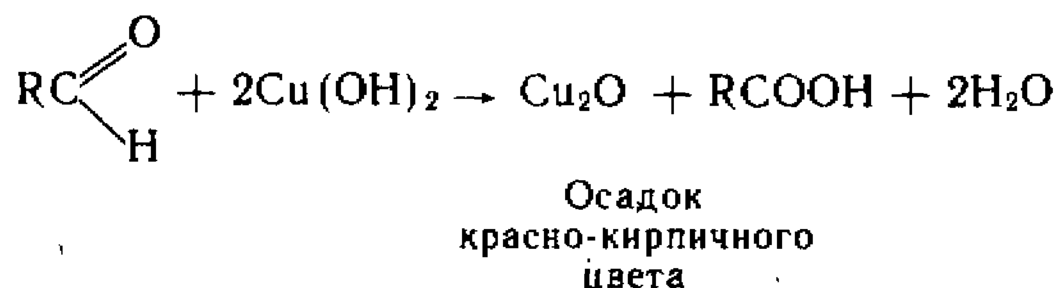
Дегидрирование спиртов служит промышленным способом получения альдегидов и кетонов. В качестве катализаторов применяются металлическая медь или смесь оксидов меди и хрома. Процесс ведут при высоких температурах (330—350 °С).



Альдегиды — один из наиболее легко окисляющихся классов органических соединений. Их превращение в карбоновые кислоты осуществляется под действием большинства окислителей, включая кислород воздуха. Даже такие слабые окислители, как гидроксид серебра в аммиачном растворе (реактив Толленса) или щелочной раствор тартратного комплекса меди(II) (реактив Фелинга, см. 9.3.6), легко восстанавливаются альдегидами. Обе эти реакции часто используют как качественные для обнаружения альдегидной группы (см. 12.1.5).





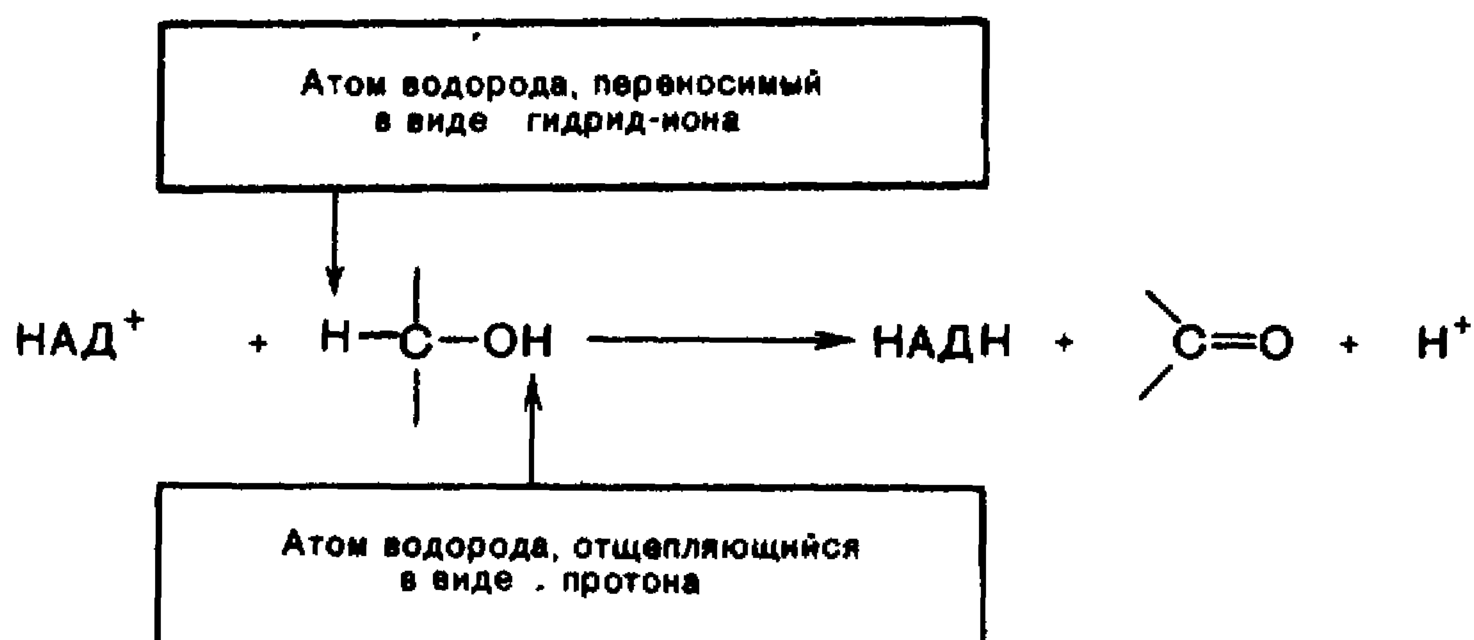




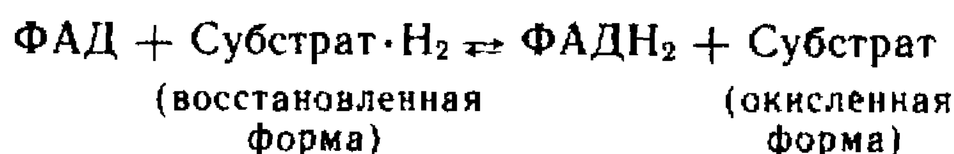
Окислительно-восстановительные процессы в организме. Одним из участников этих процессов является кофермент $НАД^+$ (см. 13.3), который служит *акцептором гидрид-иона* при биологическом дегидрировании, превращаясь при этом в восстановленную форму НАДН.



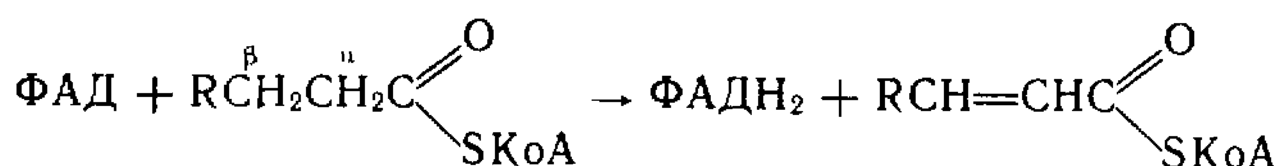
Например, с участием $НАД^+$ осуществляется одна из наиболее универсальных реакций биологического окисления — дегидрирование спирта в альдегид или кетон.



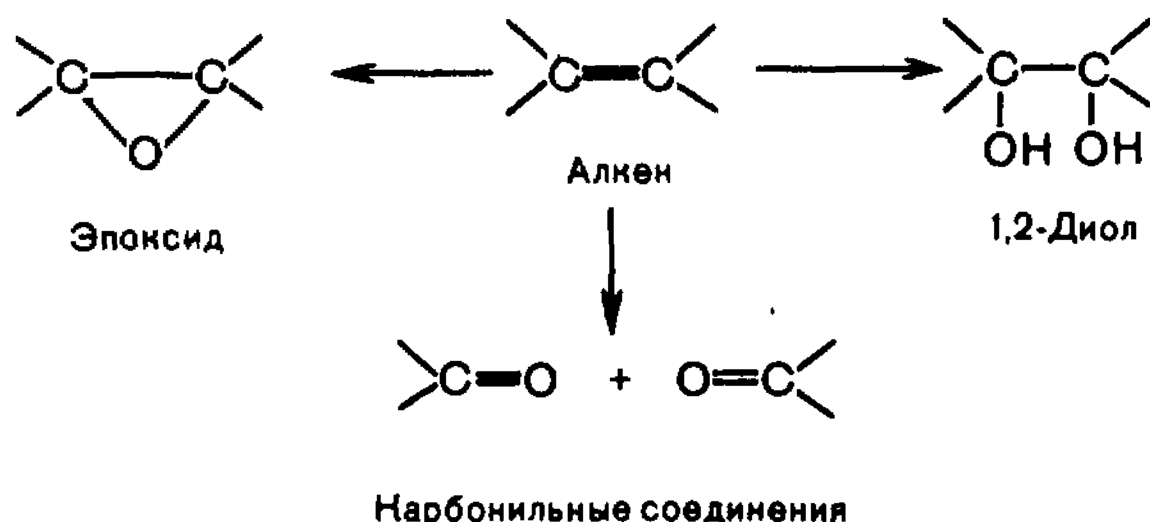
Другой важный участник процессов дегидрирования in vivo — кофермент ФАД (см. 13.3), являющийся *акцептором двух атомов водорода* и превращающийся в восстановленную форму $ФАДН_2$.



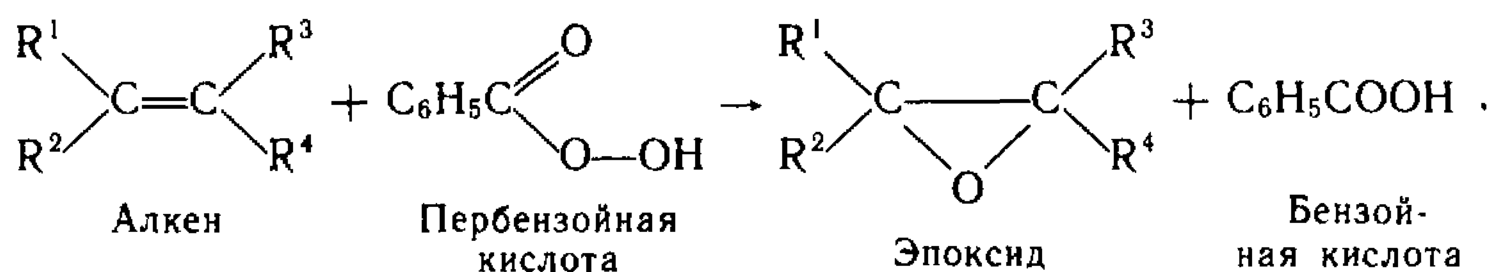
Примером реакции с участием ФАД может служить α, β-дегидрирование насыщенных жирных кислот (в виде производных кофермента А, см. 14.1.4).



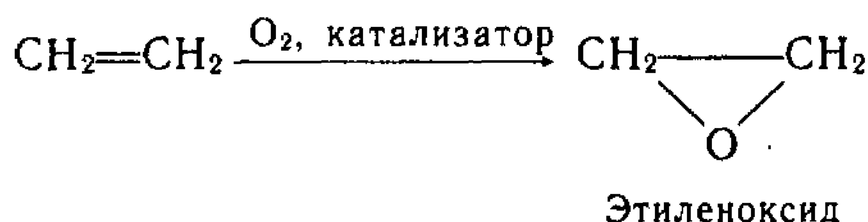
Окисление двойных углерод — углеродных связей. В зависимости от условий окисление C=C связей может приводить к эпоксидам, 1,2-диолам (гликолям) или карбонильным соединениям — продуктам расщепления двойной связи.



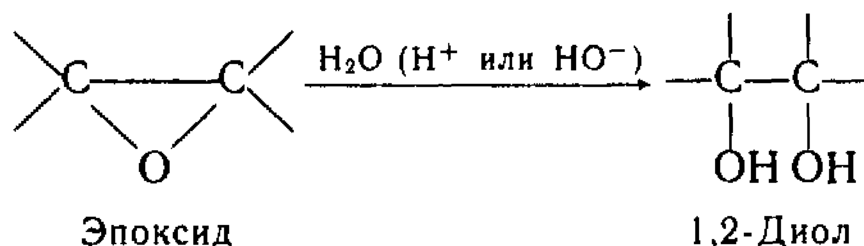
Эпоксиды — первичные продукты окисления C=C связей в мягких условиях — образуются при обработке алкенов пероксидными соединениями, например пербензойной кислотой.



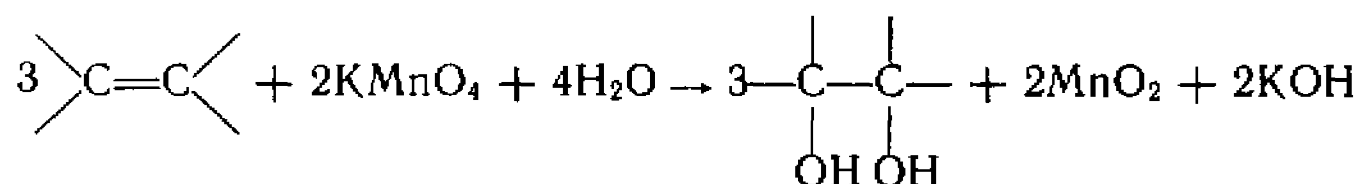
В промышленности эпоксиды, в частности этиленоксид, получают при взаимодействии алкенов с кислородом воздуха в присутствии серебряного катализатора при нагревании.



1,2-Диолы (гликоли) могут быть получены в результате кислого или щелочного гидролиза эпоксидов.

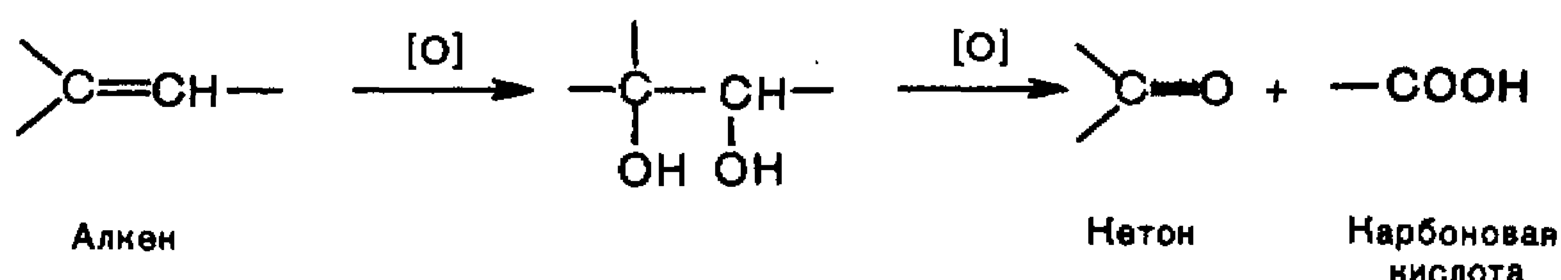


Непосредственно из алкенов 1,2-диолы образуются под действием водного раствора перманганата калия на холоду (реакция Вагнера).

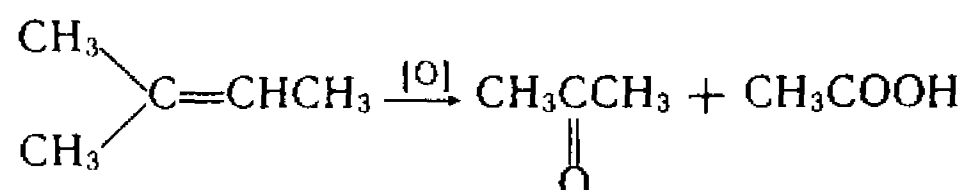


При этом фиолетовая окраска раствора перманганата калия превращается в буро-коричневую окраску оксида марганца(IV). Данная реакция может быть использована как качественная для обнаружения алкенов, а также отличия их от спиртов, поскольку спирты в таких условиях не окисляются.

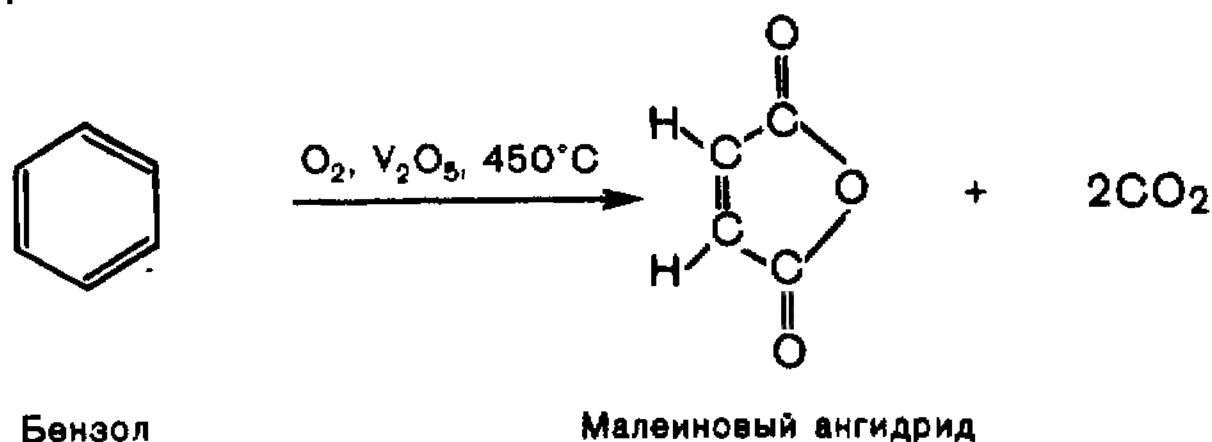
Карбонильные соединения образуются при окислении алкенов, а также 1,2-диолов в более жестких условиях, необходимых для расщепление углерод — углеродной связи.



Ненасыщенный атом углерода, связанный с двумя органическими радикалами, превращается при этом в карбонильную группу кетона, в то время как =CH-группа окисляется в карбоксильную, что может быть использовано для установления строения исходного алкена.



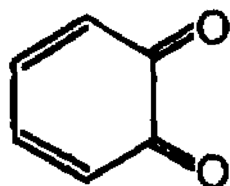
Окисление ароматических соединений. Способность ароматических углеводородов к окислению заметно увеличивается при переходе от бензола к нафталину и далее к антрацену. Так, бензол окисляется в малеиновый ангидрид в чрезвычайно жестких условиях.



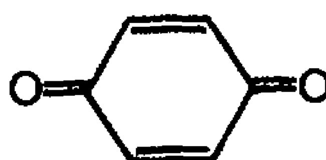
Электронодонорные заместители облегчают окисление ароматического кольца, электроноакцепторные — оказывают противоположное действие.

Среди продуктов окисления ароматических углеводородов особый интерес представляют хиноны.

Х и н о н ы содержат своеобразную систему сопряженных связей, называемую х и н о и д н о й группировкой. Она состоит из двух двойных связей в цикле и двух карбонильных групп. Простейшие представители хинонов — 1,2-бензохинон (*о*-бензохинон) и 1,4-бензохинон (*п*-бензохинон).

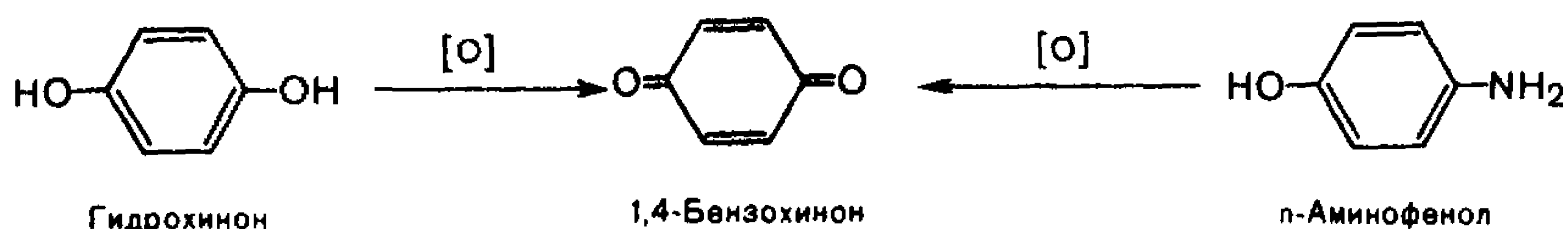


1,2-Бензохинон



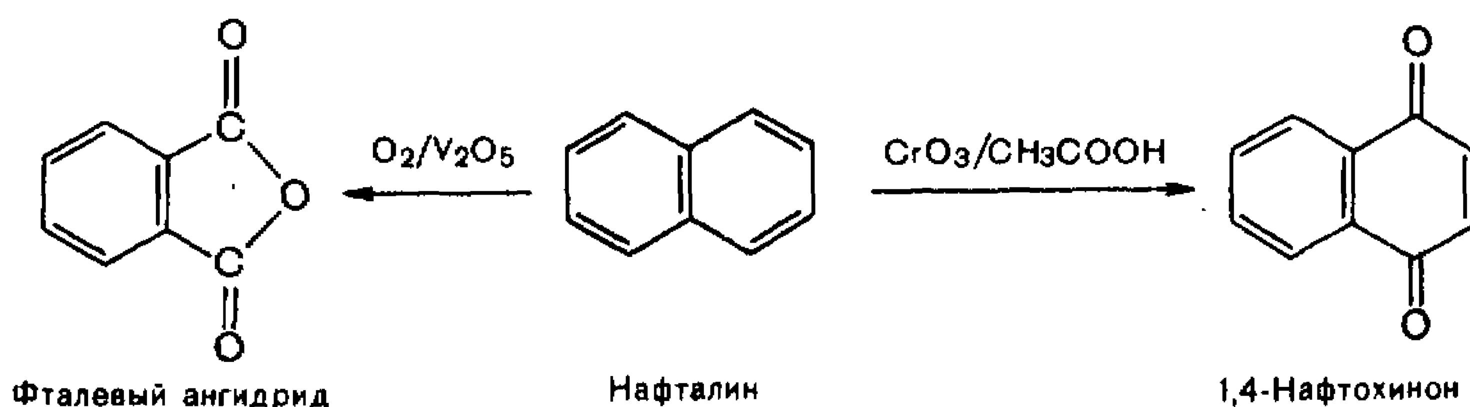
1,4-Бензохинон

Наиболее общий метод синтеза хинонов заключается в окислении *орто-* или *пара*-дигидроксиаренов или аминофенолов.



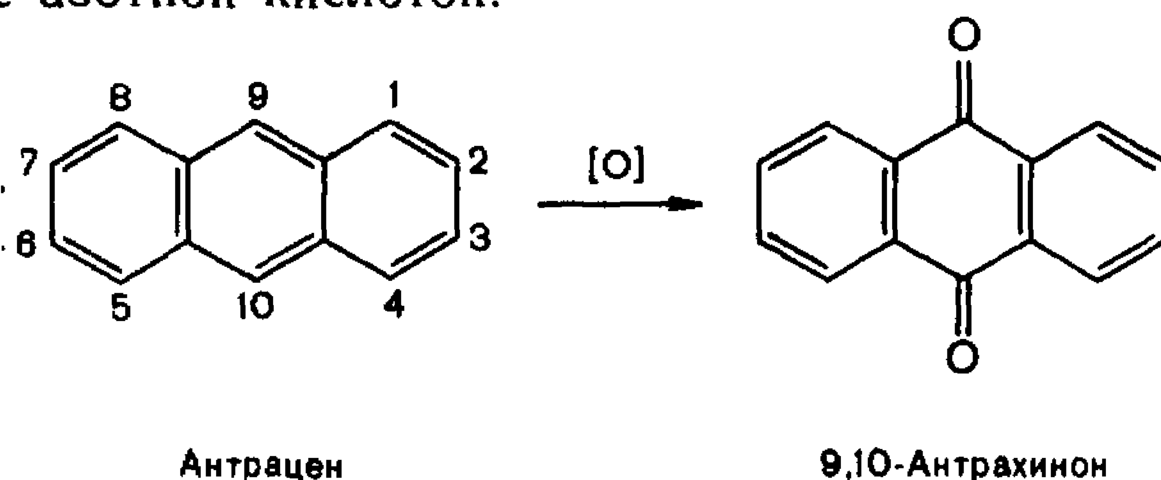
Гидрохинон 1,4-Бензохинон п-Аминофенол

При окислении нафталина в зависимости от условий получают либо фталевый ангидрид, либо 1,4-нафтохинон.



Фталевый ангидрид Нафталин 1,4-Нафтохинон

Антрацен легко окисляется в 9,10-антрахинон при взаимодействии с азотной кислотой.

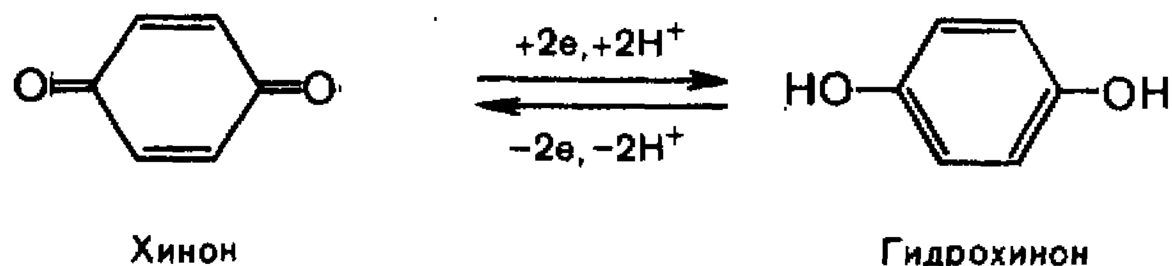


Антрацен 9,10-Антрахинон



Хиноны. Широко распространены в природе и играют роль стимуляторов роста, антибиотиков, а также участвуют в окислительно-восстановительных процессах, сопровождающих дыхание. Наиболее важны 1,4-хиноны, называемые просто хинонами.

Хиноны — сильные окислители. Принимая два электрона и два протона, они восстанавливаются в соответствующие гидрохиноны.



Хинон Гидрохинон

Окислительно-восстановительные свойства системы хинон — гидрохинон играют важную роль в организме. По отношению к большинству органических субстратов эта система выполняет роль окислителя. Принимая электроны от субстрата, замещенный хинон in vivo превращается в соответствующий гидрохинон, который в свою очередь передавая электроны (через цитохромную систему) кислороду, обратно восстанавливается в хинон. Таким образом система хинон—гидрохинон участвует в процессе переноса электронов от субстрата к кислороду. Структура биологически важных хинонов рассмотрена в главе 14 (см. 14.2.2).

Ферментативное гидроксилирование ароматических соединений. Эта реакция играет важную роль в метаболизме.

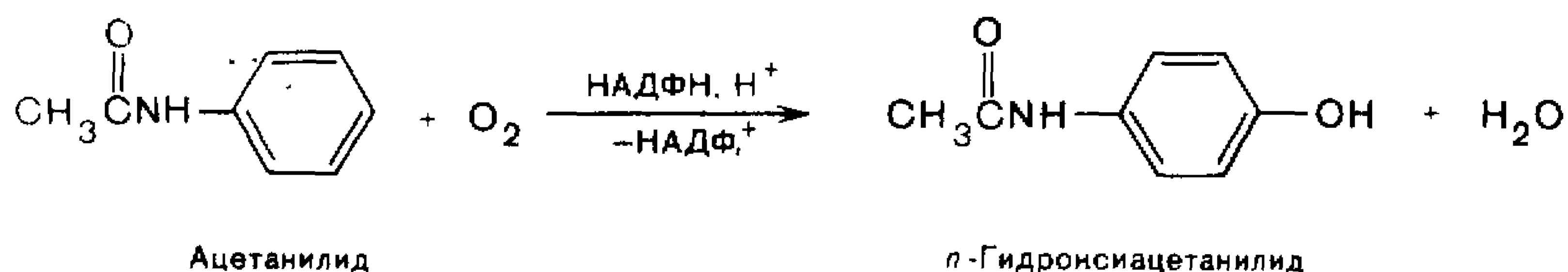
Ароматическое гидроксилирование in vitro осуществляется как реакция электрофильного замещения при взаимодействии аренов с пероксидом водорода в присутствии электрофильных катализаторов — хлорида алюминия или фтороводорода.



$$ArH + H_2O_2 \xrightarrow{AlCl_3} ArOH + H_2O$$

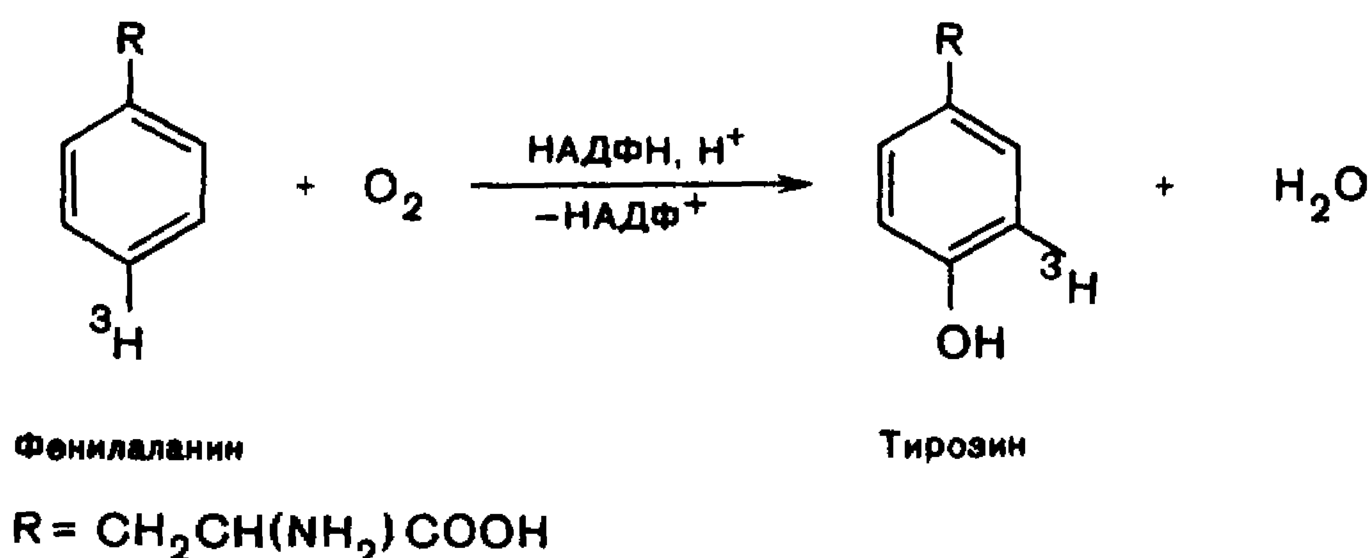
В качестве электрофильной частицы в этих реакциях предполагается участие гидроксильного катиона HO^+.

Гидроксилирование ароматических соединений in vivo проходит за счет молекулярного кислорода и требует, как и в рассмотренном ранее случае гидроксилирования алифатических соединений, участия восстановителя — кофермента НАДФН. Примером использования реакции гидроксилирования для детоксикации в печени весьма токсичного ацетанилида может служить его превращение в *п*-гидроксиацетанилид.

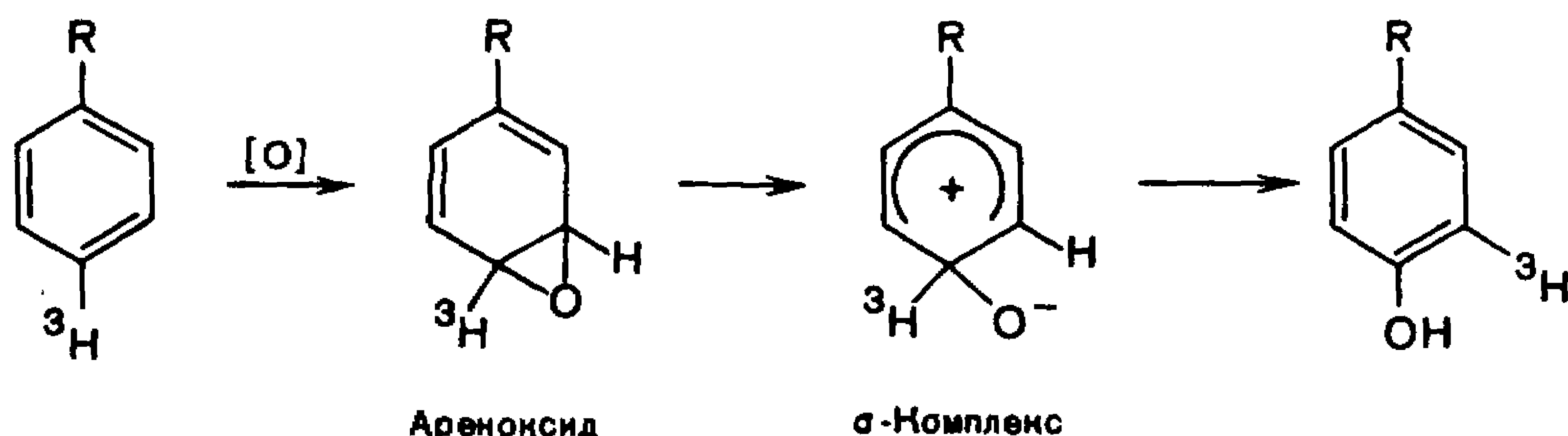


Ацетанилид *п*-Гидроксиацетанилид

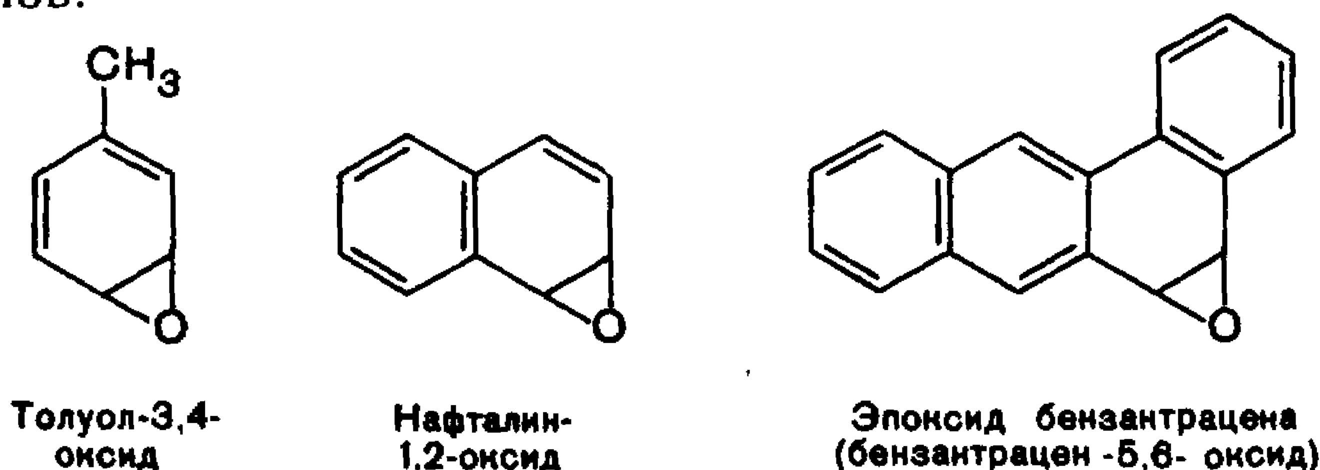
Особенностью ферментативного ароматического гидроксилирования является внутримолекулярная миграция атома водорода (или другого замещенного атома), которая сопровождает введение гидроксильной группы в ароматическое кольцо. В приведенном ниже примере гидроксилирования аминокислоты фенилаланина в тирозин (см. 11.1.5) гидроксильная группа входит в *пара*-положение бензольного кольца, вызывая перемещение атома трития ^3H в соседнее положение.



С учетом этого результата предлагаемый механизм процесса включает промежуточное образование эпоксида (ареноксида), который затем превращается в σ-комплекс, перегруппировывающийся далее в конечный продукт реакции.



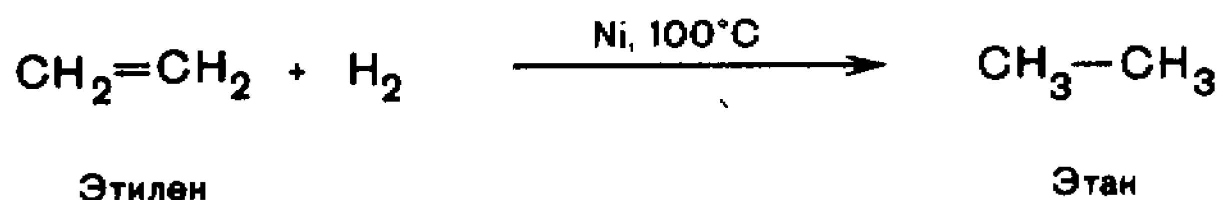
Следует отметить, что ареноксиды, например толуол-3,4-оксид, нафталин-1,2-оксид, предполагаются в качестве возможных интермедиатов в метаболизме органических соединений. Некоторые из ареноксидов, например эпоксид бензантрацена, рассматриваются в настоящее время как соединения либо сами вызывающие рак, либо как предшественники «действительных» канцерогенов.

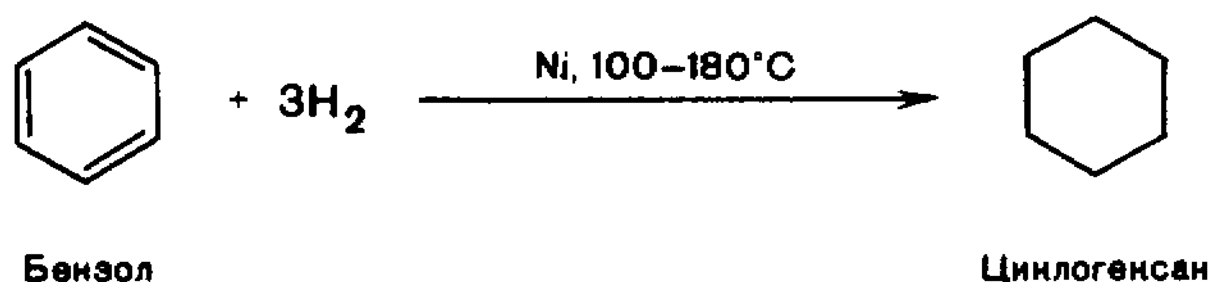


8.2. ВОССТАНОВЛЕНИЕ

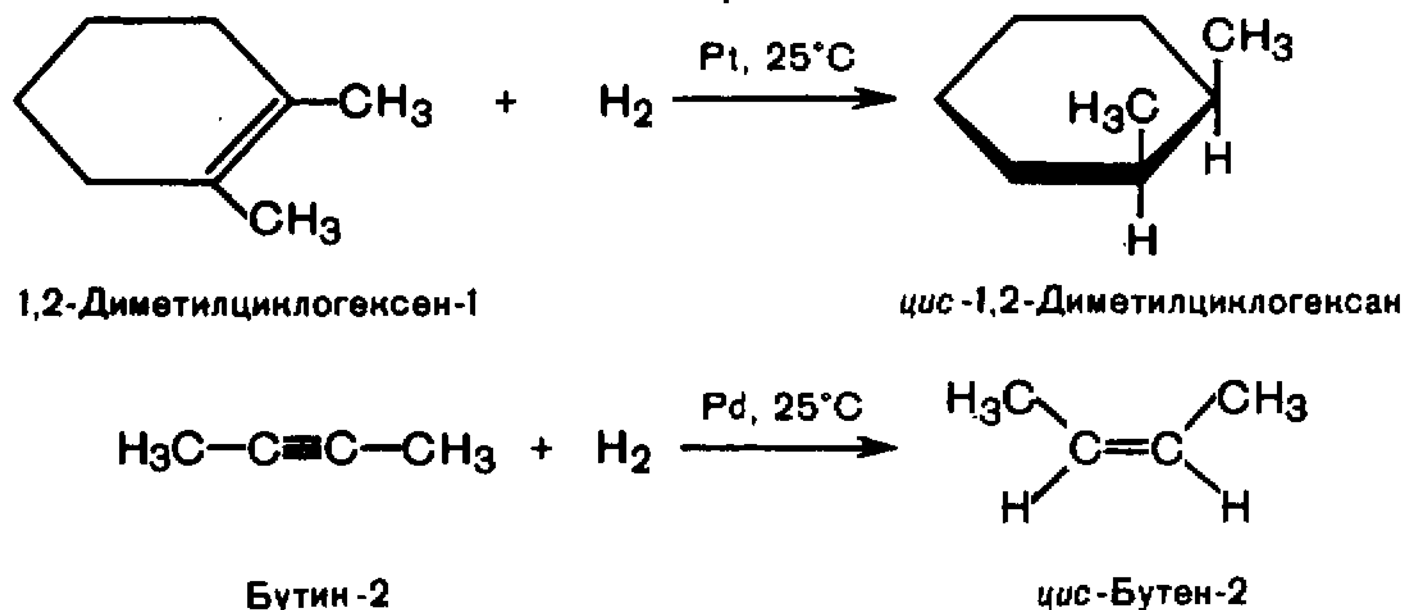
Для восстановления органических соединений могут быть использованы практически все восстановители. Чаще всего применяются водород в присутствии гетерогенных катализаторов, гидриды металлов и активные металлы (Na или Zn).

Наиболее общий способ восстановления ненасыщенных углерод—углеродных связей — каталитическое гидрирование. Алкены, алкины, ароматические углеводороды и их производные присоединяют водород в присутствии тонкоизмельченных металлов (никеля, платины, палладия) или оксидов металлов. Условия реакции зависят от природы субстратов и катализаторов.

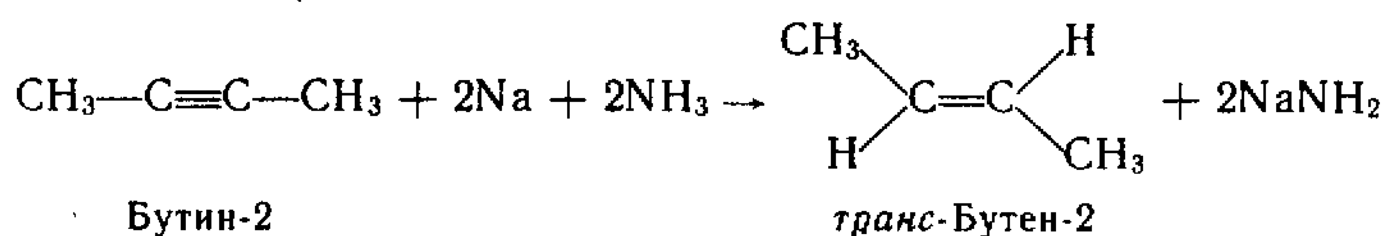




Каталитическое гидрирование алкенов и алкинов протекает как *цис*-присоединение.

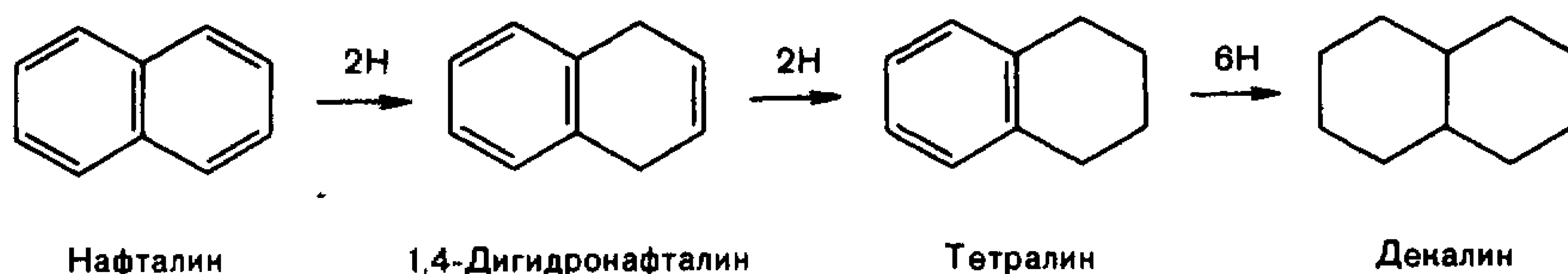


В отличие от этого при восстановлении алкинов металлическим литием или натрием в жидком аммиаке при низких температурах получается *транс*-алкен.

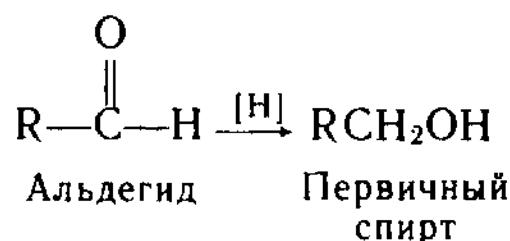


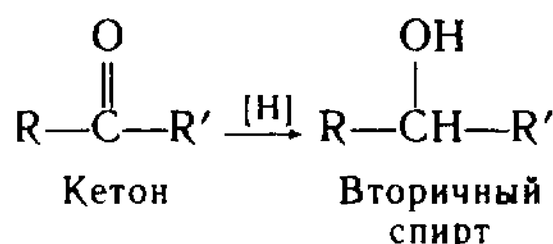
Восстановление нафталина протекает ступенчато. При действии на нафталин водорода в момент выделения образуется сначала 1,4-дигидронафталин, затем 1,2,3,4-тетрагидронафталин (тетралин). В условиях каталитического гидрирования тетра-

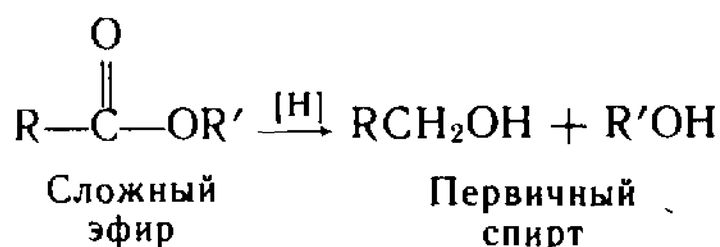
лин превращается в декагидронафталин (декалин), существующий в виде двух стереоизомеров с *цис-* и *транс-*сочленением циклогексановых колец (см. 14.2.3).



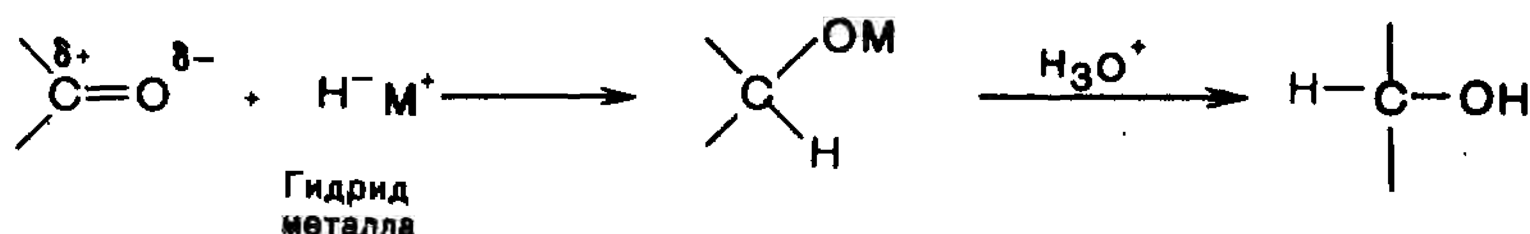
Восстановление карбонильных соединений — альдегидов, кетонов, сложных эфиров — приводит к соответствующим спиртам.



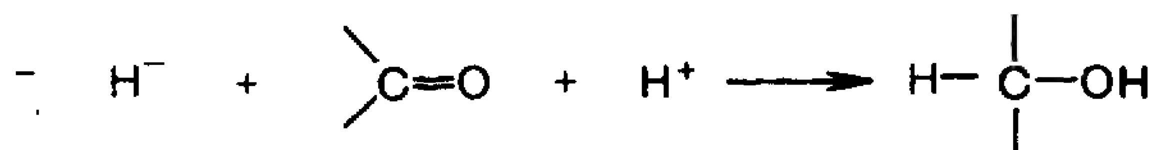




Препаративное восстановление карбонильных соединений чаще осуществляют с помощью гидридов металлов LiH, NaH, $LiAlH_4$, KBH_4. Реакция проходит как нуклеофильное присоединение по карбонильной группе и включает нуклеофильную атаку карбонильного атома углерода гидрид-ионом. При последующем гидролизе продукта присоединения образуется спирт.

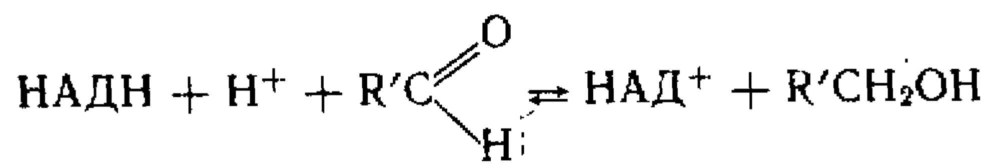


Аналогично осуществляется восстановление карбонильной группы в организме.

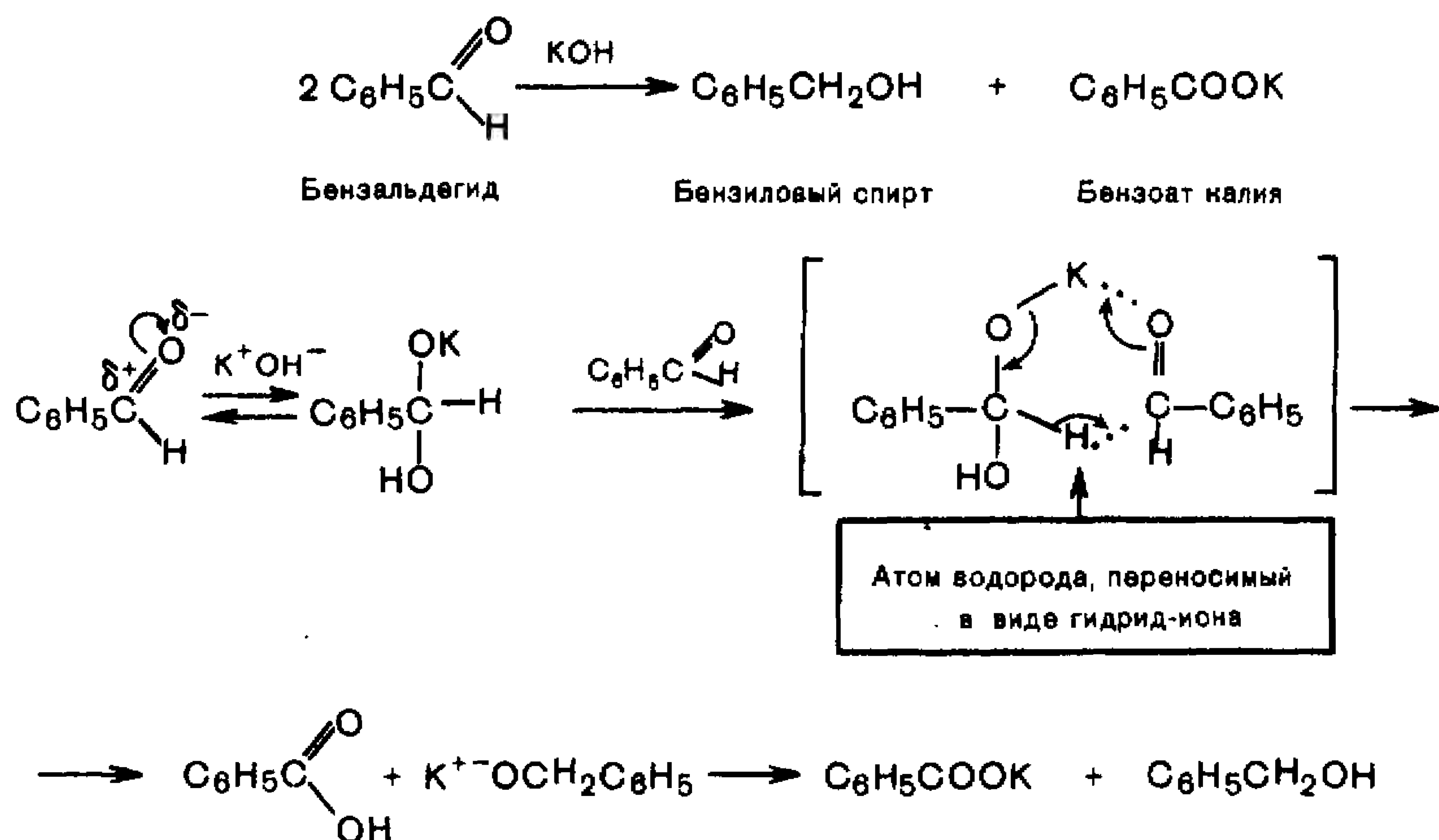


Одним из участников ферментативных процессов восстановления является производное 1,4-дигидропиридина—НАДН—, образующееся при восстановлении $НАД^+$ в рассмотренных ранее

окислительно-восстановительных реакциях. Например, при участии НАДН происходит in vivo превращение альдегидов в спирты (см. 13.3).



Окислительно-восстановительная реакция альдегидов. Стадия переноса водорода в виде гидрид-иона — главное звено в механизме процесса диспропорционирования (дисмутации) альдегидов, в результате которого одна молекула альдегида окисляется за счет восстановления другой молекулы альдегида. Этот процесс характерен для альдегидов, не имеющих α-водородных атомов, и известен как реакция Канниццаро—Тищенко.



Формальдегид может диспропорционировать даже в водных растворах, в результате при длительном хранении они приобретают кислую реакцию.

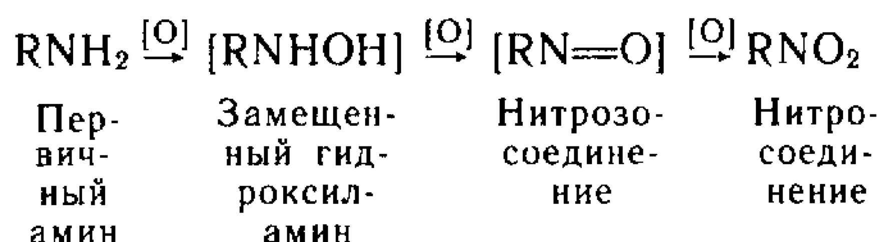


$$2H_2C{=}O + H_2O \rightarrow CH_3OH + HCOOH$$

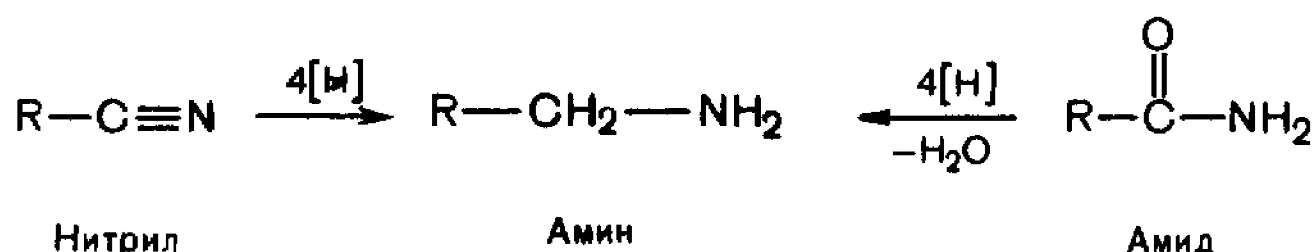
Другой причиной образования муравьиной кислоты при хранении формальдегида может быть окисление его кислородом воздуха, особенно легко протекающее на свету.

8.3. ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЗОТ- И СЕРУСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

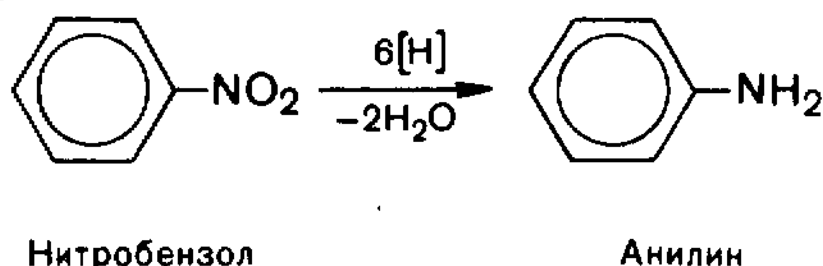
Амины окисляются достаточно легко. Конечными продуктами при окислении первичных аминов RNH_2 являются нитросоединения RNO_2. Для выделения промежуточных продуктов окисления — производных гидроксиламина RNHOH и нитрозосоединений RN=O — используют специальные приемы.



Исчерпывающее восстановление различных азотсодержащих соединений приводит к аминам. В частности, первичные амины образуются при восстановлении нитрилов и амидов карбоновых кислот.

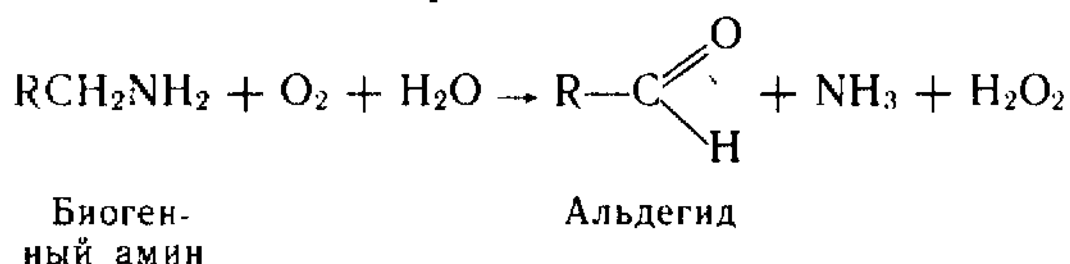


Восстановление ароматических нитросоединений — известная реакция Зинина (1842), положившая начало анилинокрасочной промышленности.

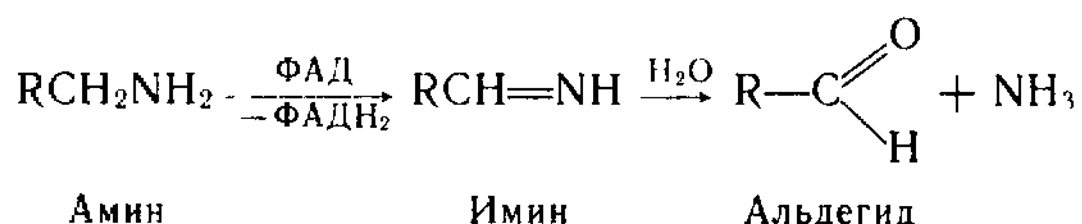




Окисление N-содержащих соединений в организме. Используется для удаления избытка биогенных аминов. Суммарный процесс представляет собой окислительное дезаминирование.



Следует отметить, что в ходе реакции происходит окисление не атома азота, а связанного с ним атома углерода. Первая стадия процесса представляет собой дегидрирование амина в имин под действием кофермента ФАД, далее при гидролизе имина образуются альдегид и аммиак.

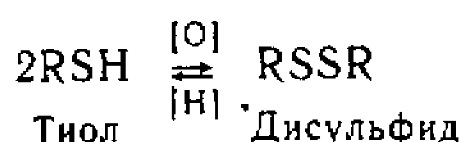


Восстановленный кофермент $ФАДН_2$ окисляется далее кислородом с образованием пероксида водорода и регенерацией кофермента ФАД.

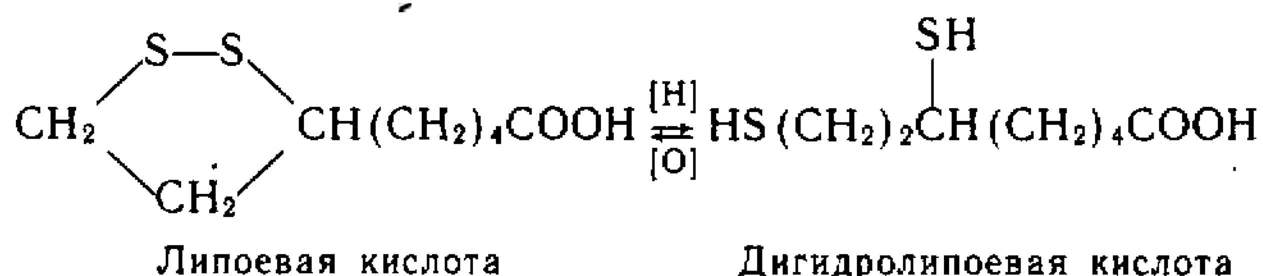
Тиолы при окислении образуют ряд продуктов последовательного окисления — сульфеновые, сульфиновые и сульфоновые кислоты. В этом состоит их отличие от спиртов, у которых окислению подвергается атом углерода.



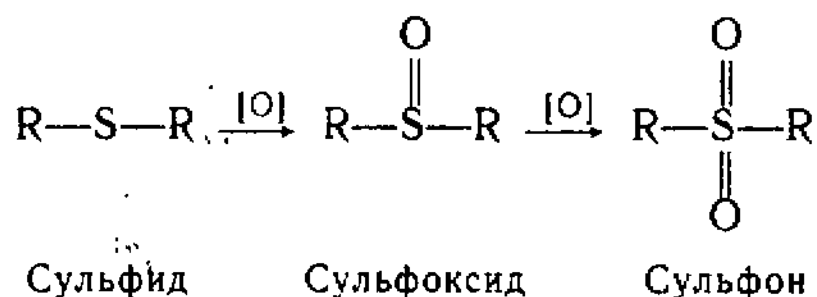
Использование мягких окислителей (пероксид водорода, кислород воздуха) приводит к дисульфидам. Последняя реакция и обратный ей процесс восстановления имеют важное значение в биологических системах (см. 11.3).



Примером дисульфида, участвующего в биохимическом окислении, может служить л и п о е в а я к и с л о т а. Особенностью ее строения является наличие достаточно напряженного пятичленного кольца, включающего дисульфидную группировку.



Сульфиды, как и тиолы, окисляются достаточно легко. Первичными продуктами окисления являются сульфоксиды, которые далее могут быть окислены в сульфоны.





Диметилсульфоксид (ДМСО) $CH_3S(O)CH_3$. Простейший представитель сульфоксидов, побочный продукт при производстве бумаги, в последние годы нашел применение в качестве диполярного апротонного растворителя. Диметилсульфоксид относительно нетоксичен, оказывает противовоспалительное, жаропонижающее действие и обладает поразительно высокой транспортирующей способностью, значительно ускоряя проникновение через кожу различных лекарственных соединений.

▲ Основные понятия и термины

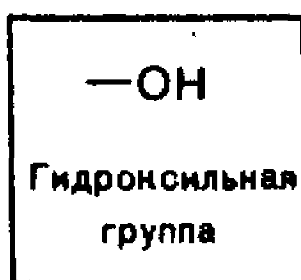
Окисление
— насыщенных углеводородов
— ненасыщенных углеводородов
— ароматических углеводородов
— спиртов
— альдегидов
— аминов
— тиолов
Химическая основа ферментативного гидроксилирования
— алифатических углеводородов
— ароматических углеводородов
Дегидрирование
Качественное обнаружение двойной связи
Эпоксиды
Окислительно-восстановительная система хинон — гидрохинон
Восстановление
— ненасыщенных углеводородов
— ароматических углеводородов
— карбонильных соединений
— иминов
— ароматических нитросоединений
— тиолов
Окислительно-восстановительная система
— липоевая-дигидролипоевая кислота

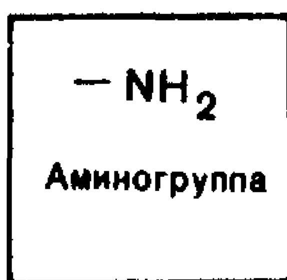
Глава 9

ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

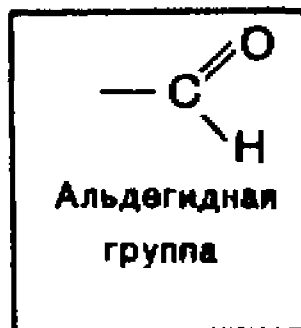
9.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРОСТЕЙШИЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

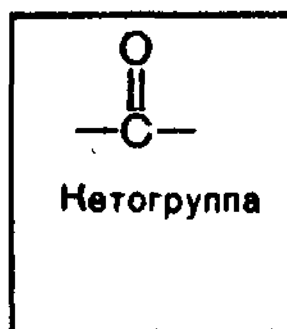
На основе описанных ранее электронного и пространственного строения и общих принципов реакционной способности важнейших функциональных производных органических соединений в настоящей главе рассмотрено строение и свойства органических веществ, участвующих в метаболизме. Подавляющее большинство этих веществ принадлежит к полифункциональным или гетерофункциональным соединениям (см. 1.1). Ниже приведены функциональные группы, наиболее часто встречающиеся у соединений, участвующих в процессах жизнедеятельности.

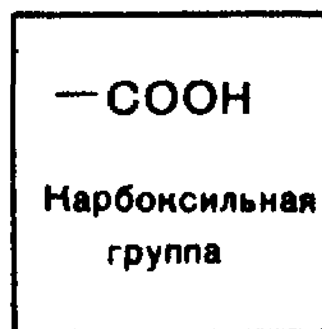


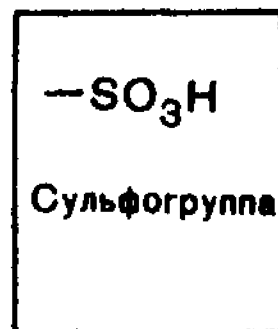






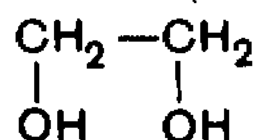




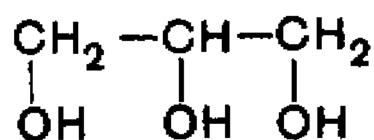


Реже встречается, но имеет важное значение тиольная группа —SH.

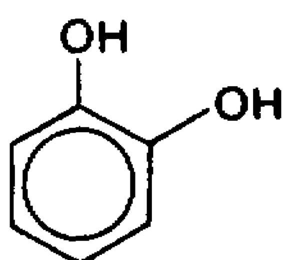
Полифункциональные соединения. Из соединений с несколькими одинаковыми функциональными группами наиболее широко представлены в природных объектах соединения с гидроксильными группами — многоатомные спирты и многоатомные фенолы. Чаще всего встречаются простейший двухатомный спирт этиленгликоль, простейший трехатомный спирт глицерин и двухатомные фенолы — пирокатехин, резорцин и гидрохинон.



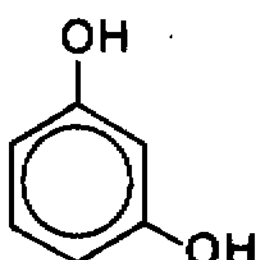
Этиленгликоль



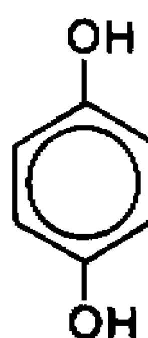
Глицерин



Пирокатехин



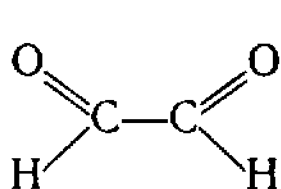
Резорцин



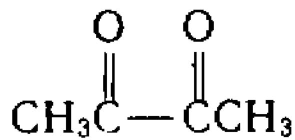
Гидрохинон

Соединения с несколькими аминогруппами встречаются гораздо реже. Их простейший представитель — этилендиамин $H_2NCH_2CH_2NH_2$.

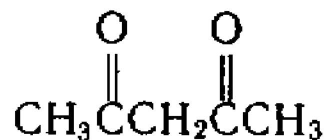
К поликарбонильным относятся различные классы соединений, поскольку карбонильная группа входит в состав альдегидов, кетонов, карбоновых кислот и других веществ. Наиболее распространены дикарбонильные соединения. Ниже приведены простейшие алифатические дикарбонильные соединения — глиоксаль (1,2-диальдегид), диацетил (1,2-дикетон), ацетилацетон (1,3-дикетон), щавелевая кислота (1,2-дикарбоновая кислота).



Глиоксаль



Диацетил



Ацетилацетон

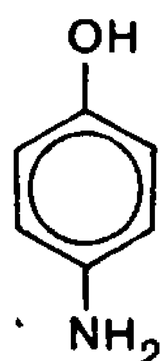


Щавелевая кислота

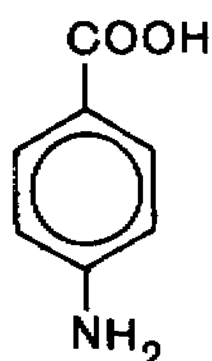
Гетерофункциональные соединения. Из соединений с двумя различными функциональными группами в природных объектах широко представлены аминоспирты, гидрокси-, амино- и оксокислоты. Наиболее часто встречающиеся сочетания функциональных групп в биологически важных соединениях алифатического ряда приведены в табл. 9.1.

В ароматическом ряду основу важных природных биологически активных соединений и синтетических лекарственных

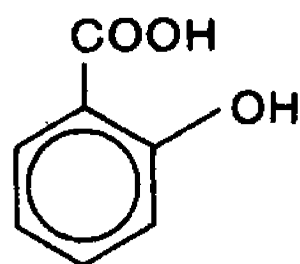
средств составляют *п*-аминофенол, *п*-аминобензойная, салициловая и сульфаниловая кислоты.



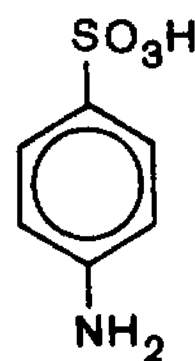
п-Аминофенол



п-Аминобензойная кислота



Салициловая кислота



Сульфаниловая кислота

Таблица 9.1. **Наиболее распространенные сочетания двух функциональных групп в биологически важных алифатических соединениях и их типичные** (простейшие) **представители**

Функциональные группы	Тип соединения	Типичный (простейший) представитель
>C=C< —COOH	Ненасыщенные кислоты	$CH_2{=}CH{-}COOH$ Акриловая кислота
—OH —NH_2	Аминоспирты	$HOCH_2CH_2NH_2$ 2-Аминоэтанол
—OH —COOH	Гидроксикислоты	$CH_3CH(OH)COOH$ Молочная кислота
—NH_2 —COOH	Аминокислоты	H_2NCH_2COOH Глицин
>C=O —COOH	Оксокислоты	$CH_3{-}CO{-}COOH$ Пировиноградная кислота

Для сравнения в настоящую главу включены сведения о β-галогенаминах и β-галогенсульфидах, а также галогенкарбоновых кислотах. Имеющие особую биологическую важность α-аминокислоты описаны в главе 11.

Полигетерофункциональные соединения. Из соединений с более чем двумя различными функциональными группами в данной главе описаны двухосновные и трехосновные гидроксикислоты. Полигидроксиальдегиды и полигидроксикетоны (углеводы), имеющие чрезвычайно большое биологическое значение, рассмотрены в главе 12.

Сведения о своеобразных ненасыщенных кетонах — хинонах — изложены ранее (см. 8.1).

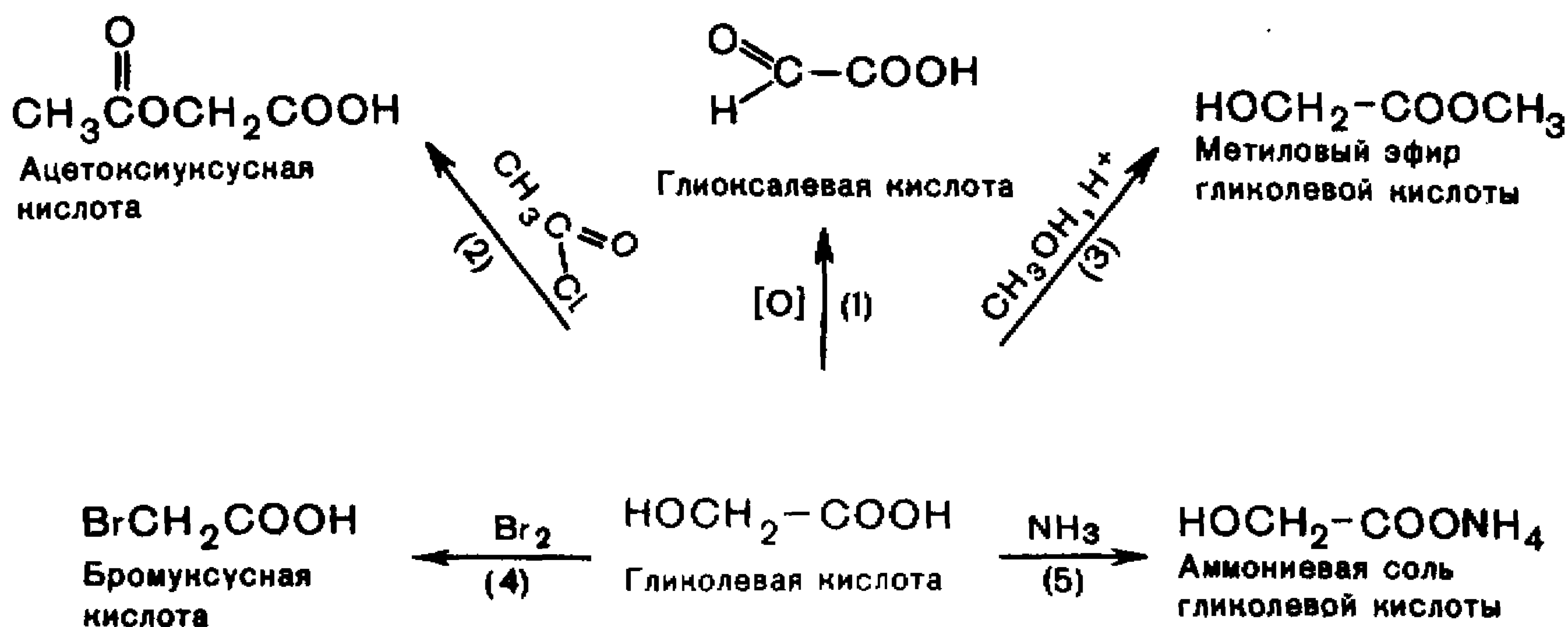
9.2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Химические свойства поли- и гетерофункциональных соединений в значительной степени определяются свойствами соответствующих монофункциональных производных. Поэтому наб-

людается определенное сходство в поведении обоих классов соединений: поли- и гетерофункциональные соединения проявляют свойства, присущие монофункциональным соединениям, т. е. способность вступать в реакции по каждой функциональной группе.

Например, обе функциональные группы в гидрокси- и аминокислотах в ряде реакций сохраняют свои характерные свойства. Так, за счет COOH-группы эти соединения проявляют кислотный характер, способность к декарбоксилированию, образуют функциональные производные. В гидроксикислотах OH-группа может быть замещена на галоген, окислена в карбонильную группу, превращена в простую или сложную эфирные группы. В аминокислотах NH_2-группа может алкилироваться, замещаться на OH-группу при действии азотистой кислотой и т. д.

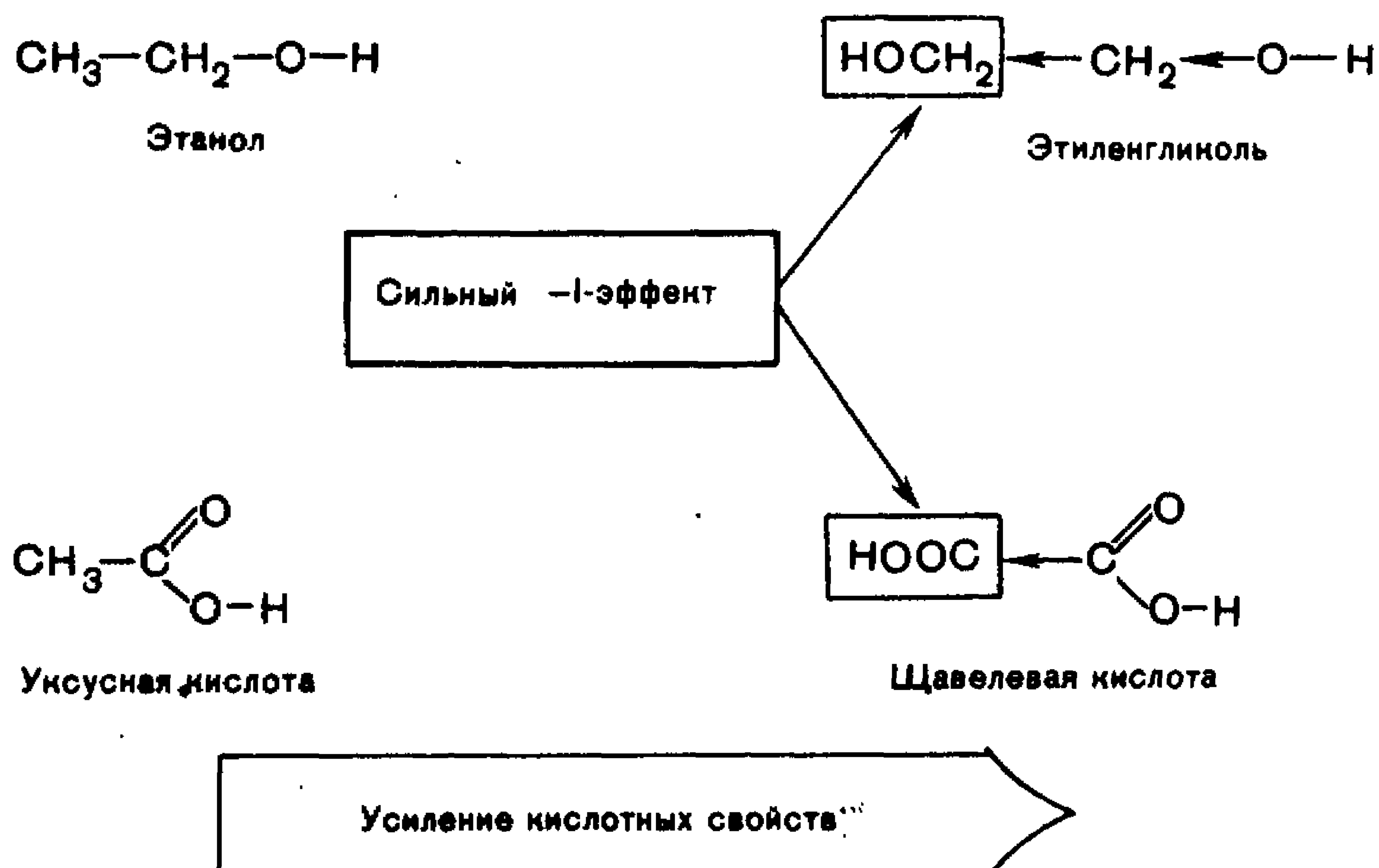
Некоторые из этих реакций приведены на примере превращений гликолевой кислоты: окисление (1); образование сложных эфиров по OH- и COOH-группам (2) и (3); замещение OH-группы на галоген (4); получение аммониевой соли (5).



Однако одновременное наличие нескольких функциональных групп в молекуле ведет к появлению определенных различий в свойствах моно-, поли- и гетерофункциональных соединений. Во-первых, в поли- и гетерофункциональных соединениях может наблюдаться усиление или, наоборот, ослабление каких-то свойств, характерных для монофункциональных соединений. Во-вторых, в поли- и гетерофункциональных соединениях могут появляться специфические химические свойства, которые наиболее важны для обеспечения биологических функций, выполняемых этими веществами.

9.2.1. Кислотно-основные свойства

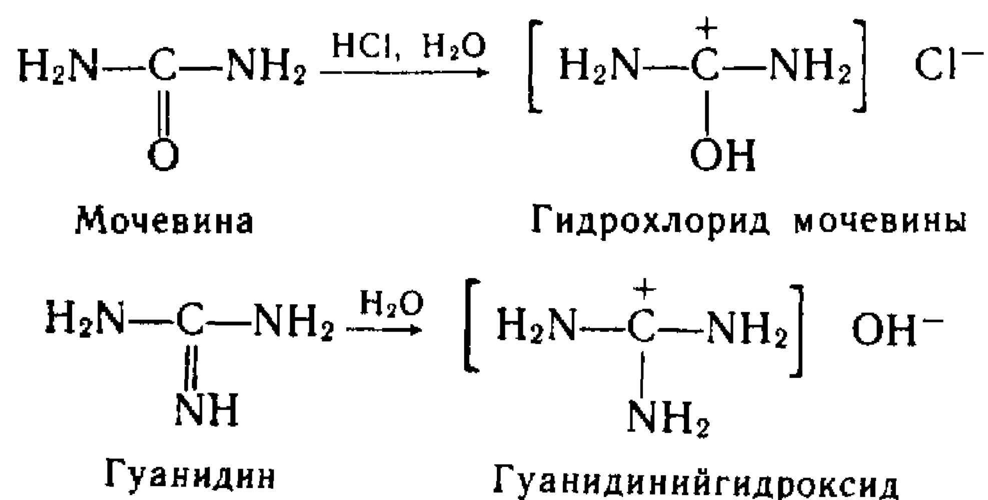
Кислотность. Накопление кислотных групп увеличивает кислотные свойства соединений. Так, этиленгликоль проявляет более сильные кислотные свойства, чем этанол, а щавелевая кислота



сильнее уксусной, что связано с —*I*-эффектом групп —CH_2OH и —COOH.

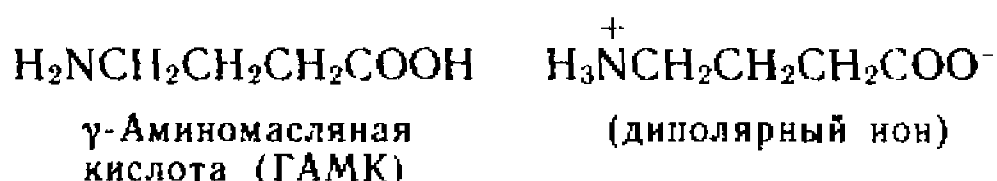
Наличие дополнительного электроноакцепторного заместителя, например в алифатических спиртах и кислотах, повышает их кислотность. Наиболее отчетливо влияние заместителя проявляется при близком расположении его к кислотному центру. В связи с этим кислотность галоген-, гидрокси-, оксо- и дикарбоновых кислот выше, чем соответствующих незамещенных кислот (см. также 4.4.1).

Основность. Накопление основных аминогрупп в молекуле, как правило, повышает основность. Так, ацетамид проявляет нейтральный характер и не реагирует с разбавленными минеральными кислотами, мочевина образует с ними достаточно устойчивые соли, а гуанидин в водном растворе ионизирован практически полностью.

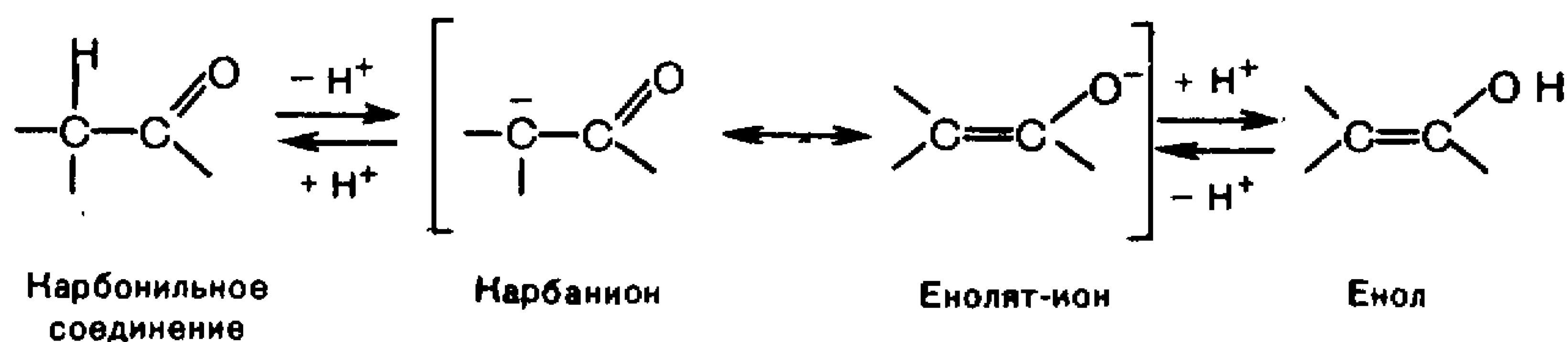


Амфотерность. Гетерофункциональные соединения, содержащие одновременно кислотные и основные функциональные группы, например аминокислоты, проявляют амфотерные свойства, т. е. способны взаимодействовать как с кислотами, так и основаниями. При их отсутствии (в нейтральных водных растворах или кристаллическом состоянии) аминокислоты существуют преимущественно в форме внутренних солей (диполярных ионов), как

это показано на примере γ-аминомасляной кислоты, что несомненно повышает их растворимость в воде.



Кето-енольная таутомерия. Определенная протонная подвижность α-водородного атома в монокарбонильных соединениях (слабого CH-кислотного центра) проявляется в их способности к реакциям конденсации (см. 7.2 и 7.4). Представим, что по каким-либо причинам подвижность такого α-водородного атома возросла настолько, что он оказался способным отщепиться в виде протона H^+. Это должно привести к образованию мезомерного иона, отрицательный заряд которого рассредоточен между атомами углерода и кислорода. Обратное присоединение протона к этому иону в соответствии с его двумя граничными структурами может приводить либо к исходному карбонильному соединению, либо к енолу.



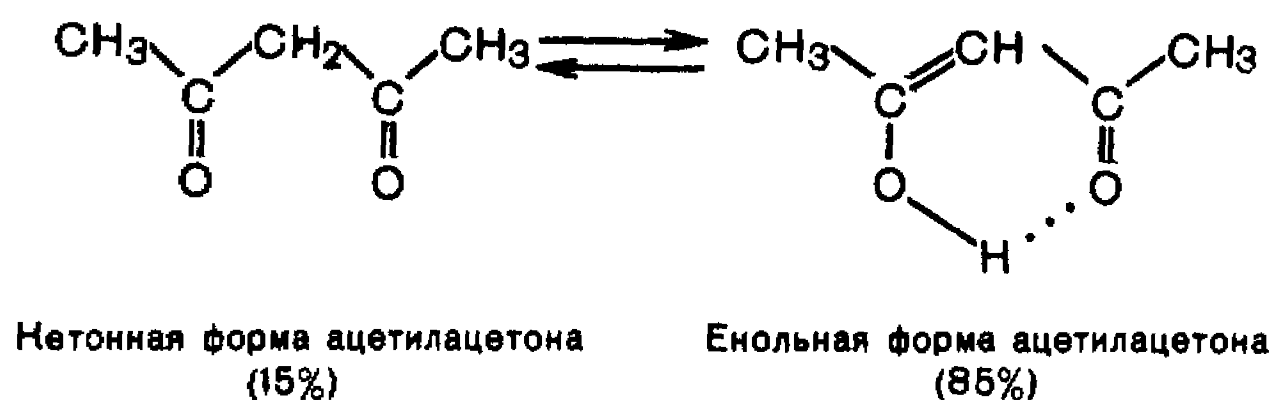
Поэтому, в принципе, карбонильное соединение (кетонная форма) может существовать в равновесии с енольным изомером (енольной формой). Такой вид изомерии называется таутомерией, а сами изомеры, находящиеся в состоянии подвижного равновесия — таутомерами.

● Таутомерия — равновесная динамическая изомерия. Сущность ее заключается во взаимном превращении изомеров с переносом какой-либо подвижной группы и соответствующим перераспределением электронной плотности.

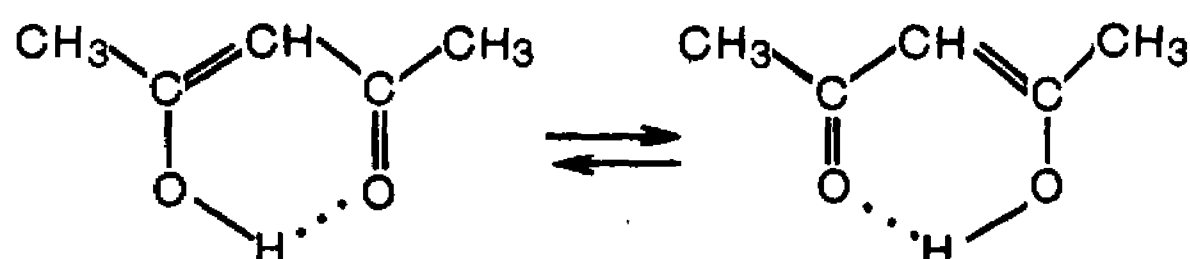
В рассматриваемом случае между кетонной и енольной формами осуществляется перенос протона, поэтому такое равновесие называется *прототропной таутомерией*, в частности *кето-енольной таутомерией*.

В монокарбонильных соединениях (альдегидах, кетонах, сложных эфирах) равновесие практически полностью смещено в сторону кетонной формы. Например, содержание енольной формы в ацетоне составляет всего 0,00025 %. При наличии второй электроноакцепторной группы у α-углеродного атома (например нитрогруппы $-NO_2$, карбонильной группы $>=O$)

содержание енольной формы резко возрастает. Так, в 1,3-дикарбонильном соединении ацетилацетоне енольная форма преобладает.



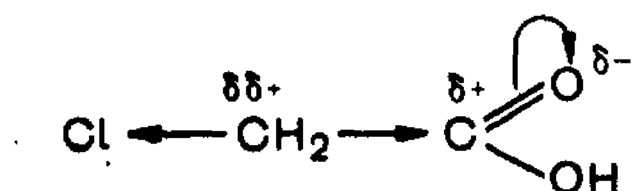
Дополнительными факторами, стабилизирующими енольную форму ацетилацетона, являются сопряжение со второй π-связью и образование внутримолекулярной водородной связи. Интересно отметить, что в енольной форме ацетилацетона реализуется, кроме того, динамический процесс иного типа — быстрая миграция водорода между атомами кислорода.



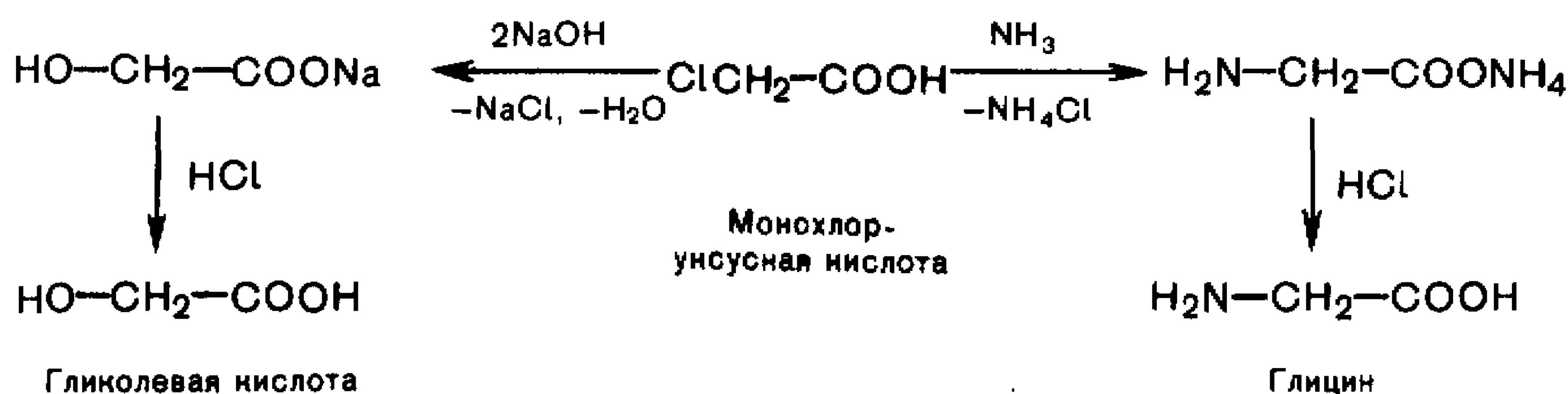
Многие реакции, включающие образование и превращения карбонильных соединений in vivo, как будет показано в дальнейшем, протекают через промежуточные енольные формы или производные этих форм.

9.2.2. Гетерофункциональный заместитель как фактор, влияющий на химическое поведение реакционного центра

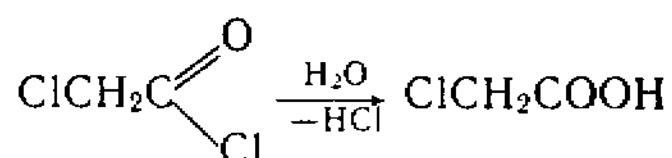
Нуклеофильное замещение. Наличие дополнительной функциональной группы способствует поляризации связи углерод—гетероатом и увеличивает ее реакционную способность. Например, α-галогенкарбоновые кислоты обладают повышенной реакционной способностью в реакциях нуклеофильного замещения по сравнению с обычными алкилгалогенидами. Это связано с влиянием группы —COOH, что ведет к увеличению на α-углеродном атоме эффективного положительного заряда.



В результате нуклеофильное замещение галогена в α-галогенкарбоновых кислотах облегчается. Так, α-галогенкарбоновые кислоты взаимодействуют с избытком аммиака с образованием α-аминокислот, а с водным раствором гидроксида натрия — α-гидроксикарбоновых кислот (в виде солей).

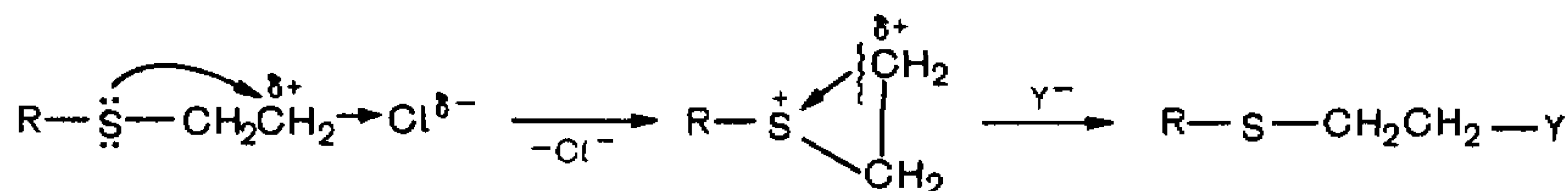


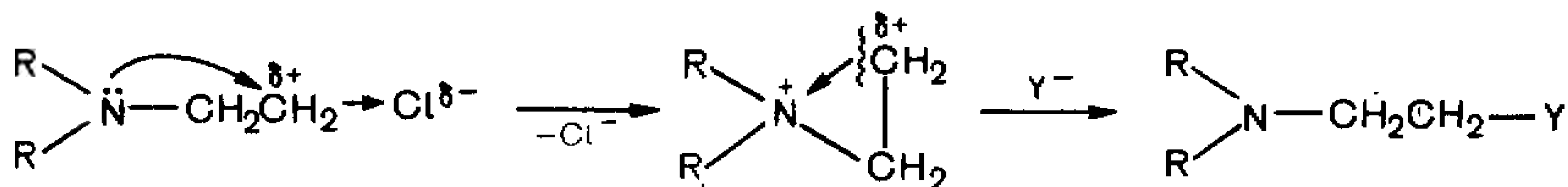
Однако подвижность галогена в α-положении к карбоксильной группе гораздо ниже, чем в галогенангидридах кислот, о чем свидетельствует следующая реакция.



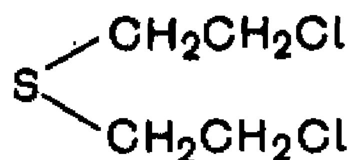


Алкилирование как химическая основа физиологического действия некоторых противоопухолевых средств. Соединения с β-хлорэтилтио- $ClCH_2CH_2S$ — и β-хлорэтиламиногруппой $ClCH_2CH_2N<$ в реакциях нуклеофильного замещения сначала претерпевают «внутреннее» нуклеофильное замещение и образуют трехчленные циклы, которые далее расщепляются под действием внешних нуклеофилов.

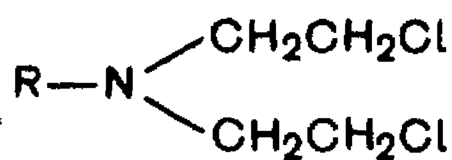




Способность к легкому раскрытию трехчленных циклов делает их сильными алкилирующими агентами, следствием чего являются их важные биологические свойства. Соединения типа *иприта* высокотоксичны и оказывают кожно-нарывное действие; менее токсичные производные азотистого иприта применяются в качестве противоопухолевых средств.



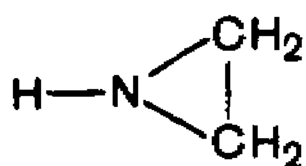
β,β'-Дихлордиэтилсульфид (иприт, горчичный газ)



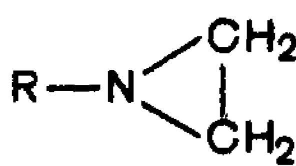
Производные азотистого иприта

В основе действия этих веществ лежит их способность сшивать компоненты клетки, алкилируя ДНК.

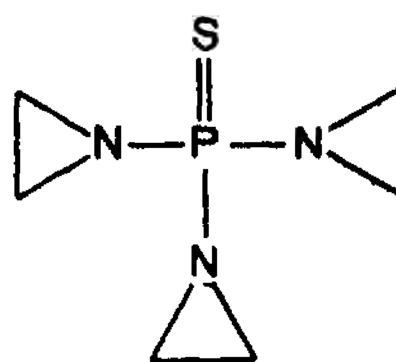
Незаряженные трехчленные гетероциклы, производные этиленимина, также обладают высокой алкилирующей способностью и проявляют противоопухолевую активность. Наиболее известен среди них тиофосфамид.



Этиленимин



Производные этиленимина

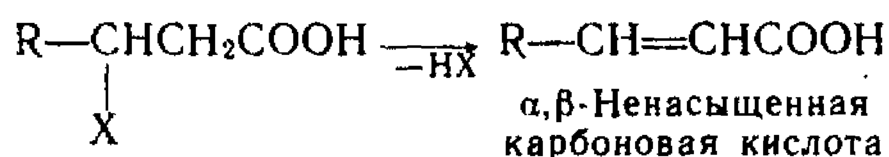


Тиофосфамид

Синтезировано значительное число производных этиленимина, содержащих в качестве радикала R остаток биогенной молекулы (аминокислот, нуклеиновых оснований и т. д.), повышающий избирательное действие противоопухолевого средства.

Элиминирование. Реакции элиминирования в монофункциональных соединениях осуществляются в достаточно жестких условиях. Например, дегидробромирование этилбромида требует наличия спиртовой щелочи, дегидратация этанола (внутримолекулярная с образованием этилена или межмолекулярная, приводящая к диэтиловому эфиру) протекает при достаточно высоких температурах в присутствии специальных катализаторов.

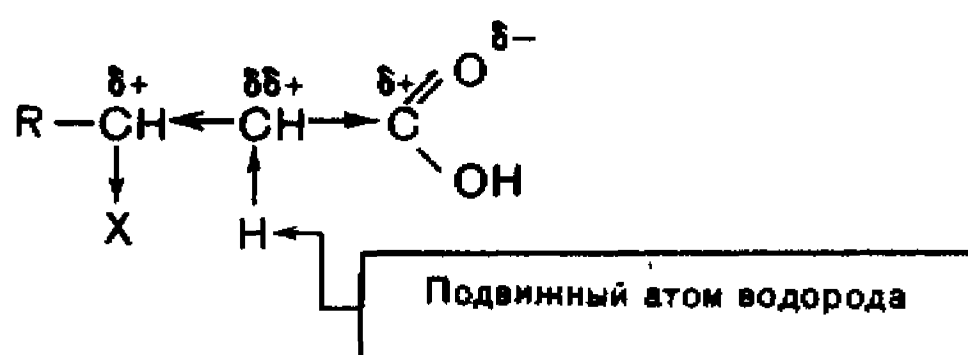
В отличие от этого реакции элиминирования галогеноводородов, аммиака, воды, сероводорода в β-гетерофункциональных соединениях общего типа $RCH(X)CH_2Y$ (где X — галоген, NH_2, OH, SH, а Y — электроноакцепторная группа, например —COOH) протекают в гораздо более мягких условиях.



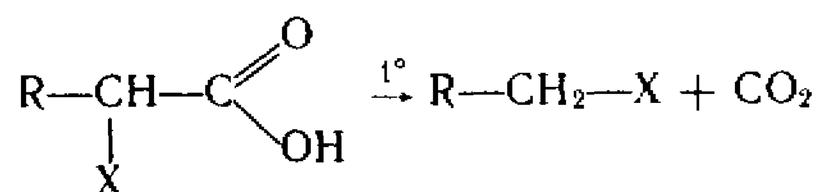
α,β-Ненасыщенная карбоновая кислота



Это объясняется высокой протонной подвижностью α-водородного атома, обусловленной электронным влиянием двух электроноакцепторных групп (X и COOH).



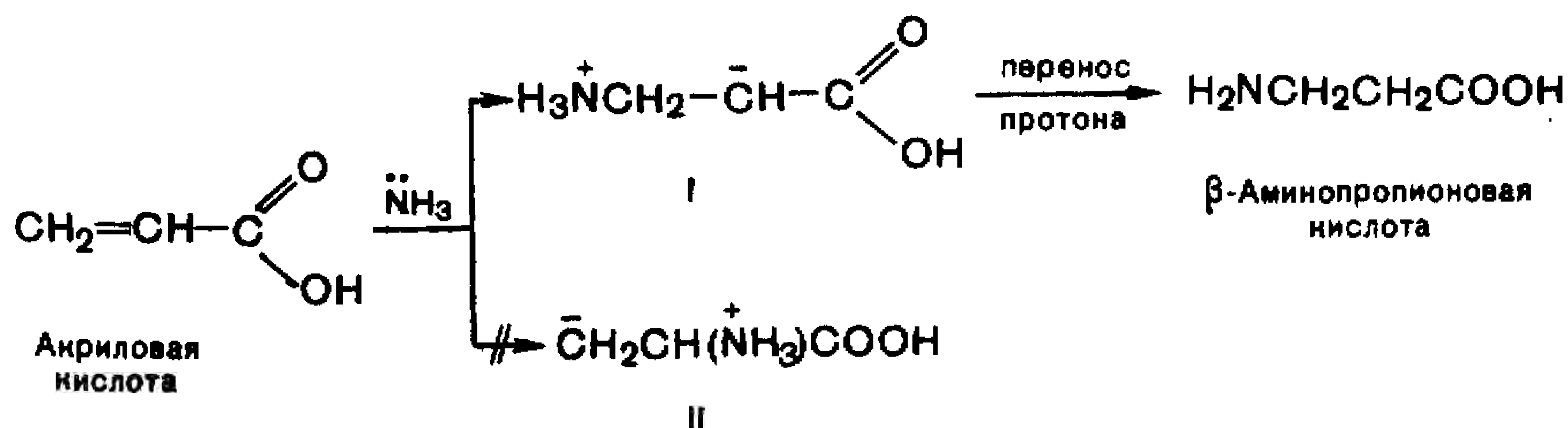
Декарбоксилирование. Эта реакция — одна из наиболее важных реакций карбоновых кислот. Однако незамещенные монокарбоновые кислоты декарбоксилируются чрезвычайно трудно. Реакция протекает легче при наличии у α-углеродного атома электроноакцепторной группы (NO_2, CCl_3, CO—R и т. д.), поляризующей C—COOH связь этого атома с карбоксильной группой.





Большое значение имеет ферментативное декарбоксилирование α- и β-оксокислот, а также α-аминокислот в организме (см. 11.1.5).

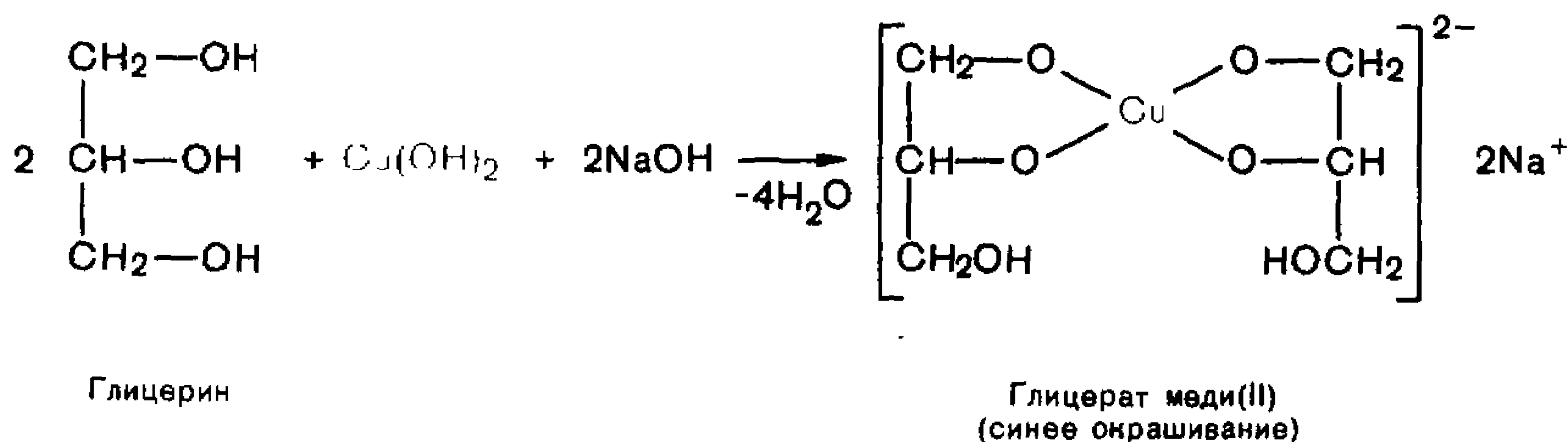
Присоединение к алкенам. В некоторых реакциях алкенов с электроноакцепторными заместителями наблюдается нуклеофильное присоединение достаточно сильных нуклеофилов по двойной связи. Примером может служить взаимодействие акриловой кислоты с аммиаком.



Реакция проходит региоселективно, против правила Марковникова. Это объясняется лучшей делокализацией отрицательного заряда в промежуточном карбанионе I за счет сопряжения с π-электронами карбонильной группы по сравнению с изомерным карбанионом II, в котором такая делокализация невозможна.

9.2.3. Специфические реакции поли- и гетерофункциональных соединений

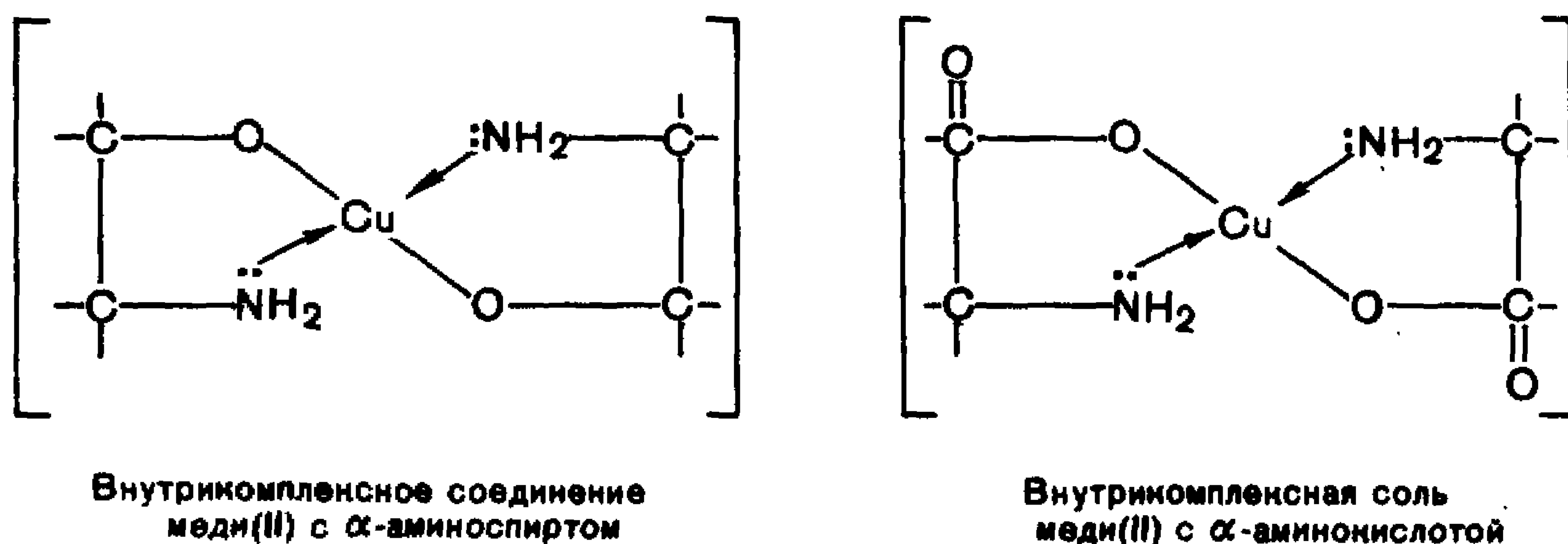
Хелатообразование. Поли- и гетерофункциональные соединения, содержащие одновалентные функциональные группы, такие как OH- или NH_2-группы, у соседних атомов углерода, при взаимодействии с гидроксидами тяжелых металлов, например гидроксидом меди(II), образуют внутрикомплексные (хелатные) соединения. Такие соединения обычно хорошо растворимы в воде и интенсивно окрашены, поэтому реакция используется как качественная. Примером может служить образование глицерата меди(II).



Глицерин

Глицерат меди(II) (синее окрашивание)

Аналогичные внутрикомплексные (хелатные) соединения образуются в случае α-аминоспиртов, α-аминокислот и других соединений.



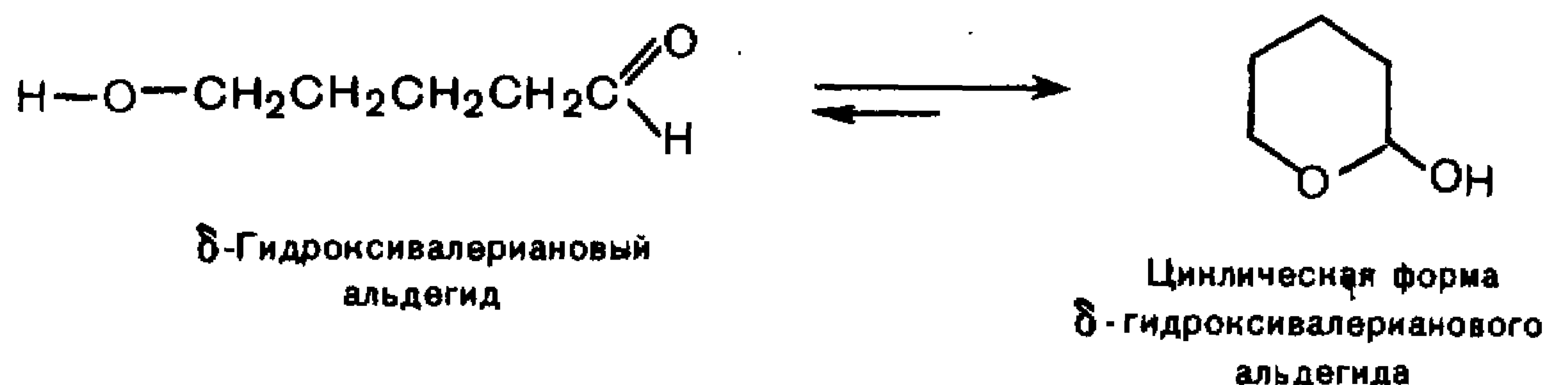
Внутрикомплексное соединение меди(II) с α-аминоспиртом

Внутрикомплексная соль меди(II) с α-аминокислотой

Внутримолекулярная циклизация. Молекулы многих поли- или гетерофункциональных соединений могут принимать в пространстве клешневидные конформации, различные функциональные группы в которых оказываются сближенными (см. 3.2.2). Вследствие этого между ними возможно взаимодействие с образованием циклических продуктов. Особенно легко внутримолекулярная циклизация протекает в тех случаях, когда она приводит к термодинамически устойчивым пяти- и шестичленным циклам.

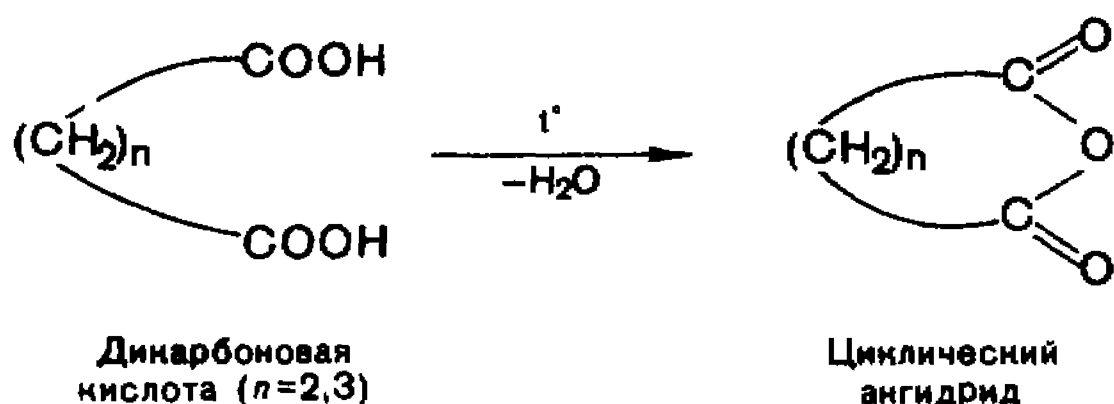
Например, если альдегидная и гидроксильная группы находятся в одной молекуле, то они могут за счет внутримолекуляр-

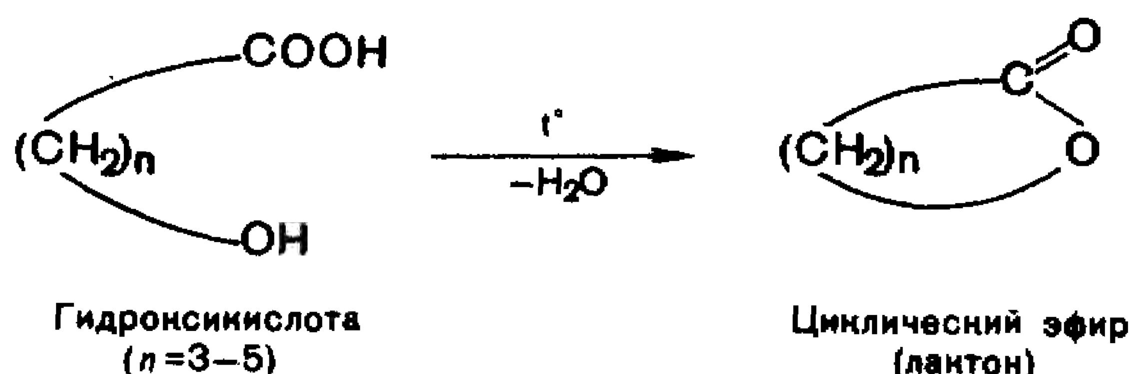
ной реакции образовать циклический полуацеталь. Особенно стабильны пяти- и шестичленные циклические полуацетали. Например, δ-гидроксивалериановый альдегид существует практически только в циклической полуацетальной форме.

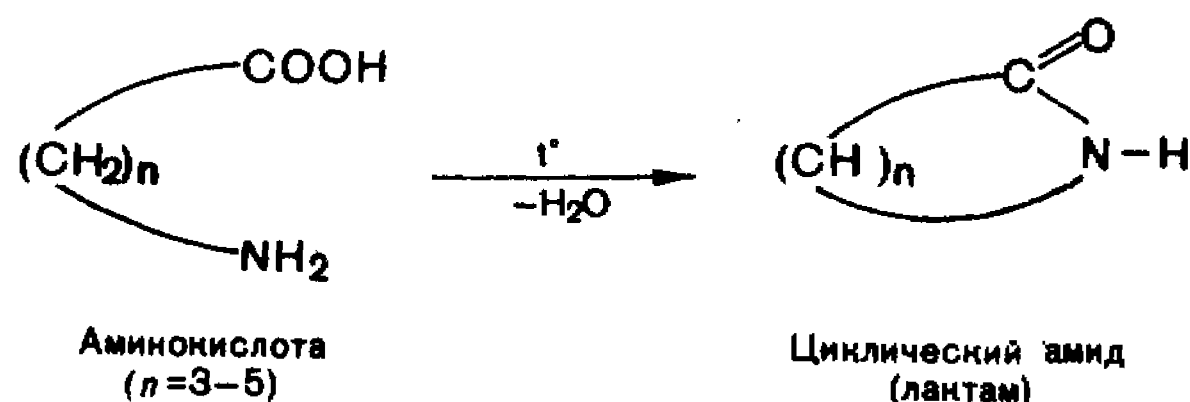


Образование циклических полуацеталей имеет большое значение в химии углеводов (см. 12.1.1).

Особенно распространены реакции образования циклических ангидридов, эфиров, амидов и других производных.

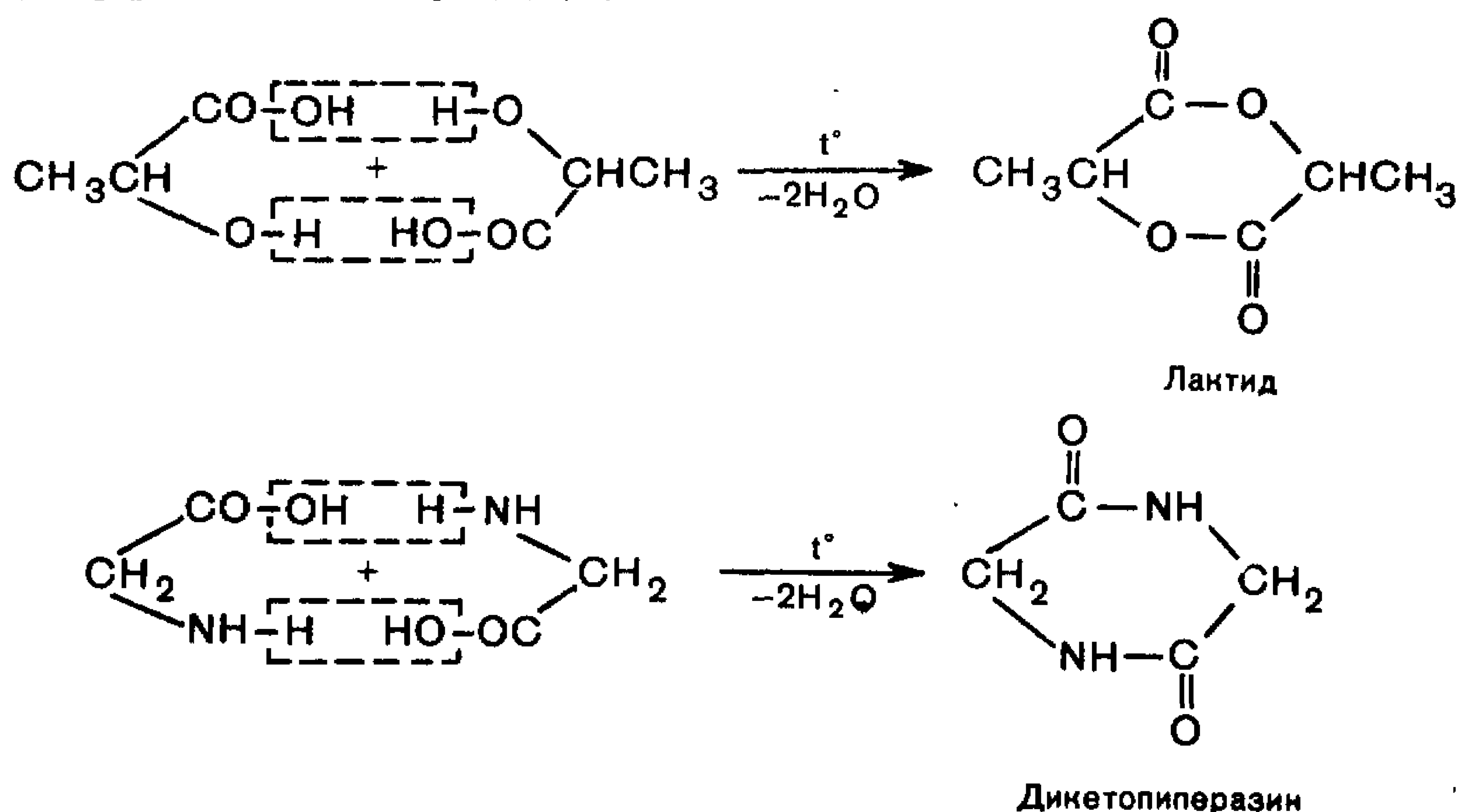






Межмолекулярная циклизация. Если функциональные группы в молекуле би- или гетерофункционального соединения находятся у соседних атомов углерода, то это не благоприятствует реакциям внутримолекулярного элиминирования или внутримолекулярной циклизации (поскольку должно приводить к напряженным и поэтому термодинамически нестабильным трех- или четы-

рехчленным циклам). В таких случаях возможны реакции межмолекулярной циклизации. Примером может служить образование л а к т и д о в из α-гидроксикислот и д и к е т о п и п е р а з и н о в из α-аминокислот.



Лактиды и дикетопиперазины представляют собой соответственно циклические сложные эфиры или амиды; в условиях кислотного или основного катализа они способны к гидролизу, ведущему к исходным α-гидрокси- или α-аминокислотам.

Реакции межмолекулярной дегидратации этиленгликоля, приводящие к диоксану или макроциклическим полиэфирам, рассмотрены ниже (см. 9.3.1).

9.3. БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ КЛАССЫ ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

9.3.1. Многоатомные спирты

В соответствии с числом гидроксильных групп, входящих в их состав, различают одноатомные, двухатомные и т. д. спирты. Двухатомные спирты, т. е. спирты, содержащие две гидроксильные группы, носят общее название **диолы**, или **гликоли**. Трехатомные спирты называют **триолами**, или **глицеринами**; спирты с большим числом гидроксильных групп носят общее название **полиолы**.

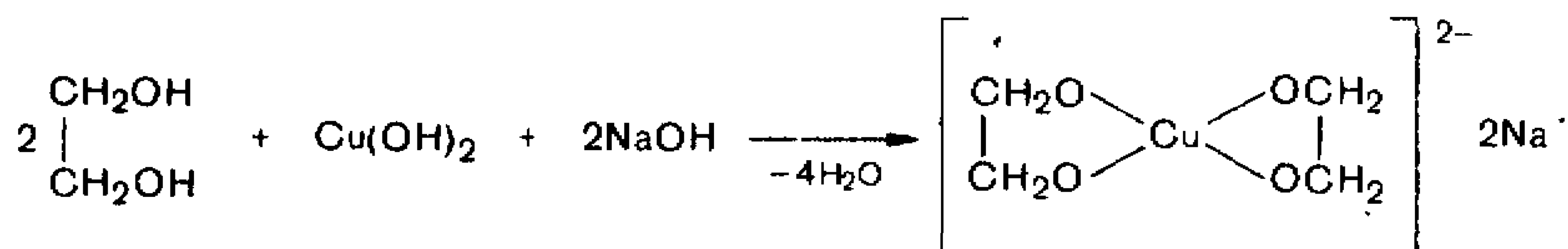
Простейшие и наиболее важные представители диолов и триолов — этиленгликоль и глицерин соответственно.

$HOCH_2CH_2OH$	$HOCH_2CH(OH)CH_2OH$
Этиленгликоль (этандиол-1,2) (т. пл. —16 °С; т. кип. 197 °С)	Глицерин (пропантриол-1,2,3) (т. пл. 17 °С; т. кип. 290 °С)

Многоатомные спирты обладают большей кислотностью по сравнению с одноатомными, что является следствием — *I*-эффекта одной гидроксильной группы по отношению к другой.

Многоатомные спирты по свойствам в значительной степени напоминают одноатомные. Гидроксильные группы в них могут быть первичными, вторичными и третичными, причем в реакции могут вступать одна или несколько гидроксильных групп.

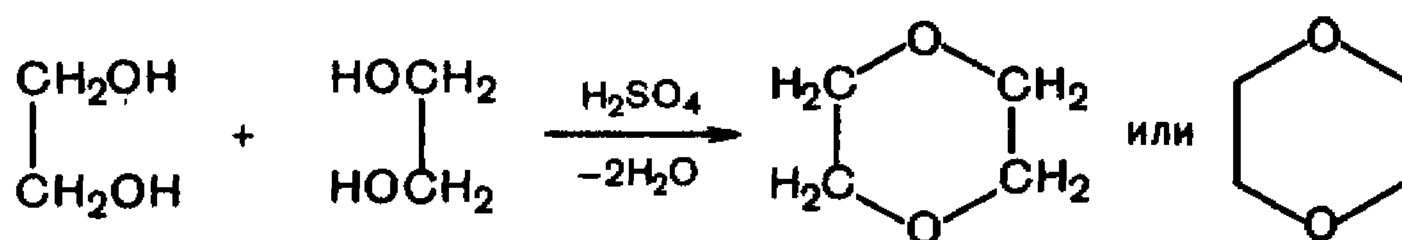
Многоатомные спирты с гидроксидами некоторых тяжелых металлов в щелочной среде образуют внутрикомплексные (хелатные) соединения, имеющие характерное окрашивание. В частности, при взаимодействии с гидроксидом меди(II) возникает интенсивно синее окрашивание.



Реакция может быть использована как качественная. Она характерна для многоатомных спиртов с открытой цепью и некоторых циклических спиртов, в которых гидроксильные группы располагаются в одной плоскости.

Этиленгликоль — токсичная высококипящая жидкость. Используется в технике для приготовления антифризов — жидкостей с низкой температурой замерзания, применяющихся для охлаждения двигателей внутреннего сгорания, особенно в зимнее время. Обладает спиртовым запахом, в связи с чем может явиться причиной тяжелых интоксикаций.

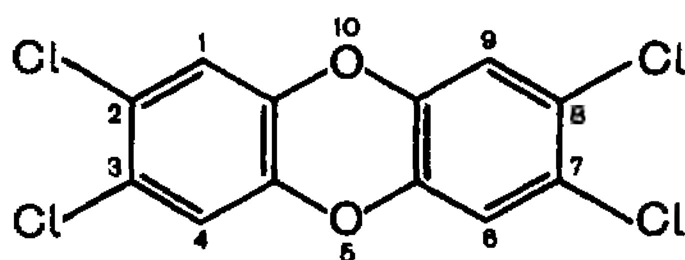
При дегидратации этиленгликоля в зависимости от условий получают различные соединения, среди которых обычно отсутствует этиленоксид — предполагаемый продукт внутримолекулярного отщепления воды. Нагревание этиленгликоля с разбавленной серной кислотой приводит к межмолекулярному отщеплению двух молекул воды и образованию диоксана.



1,4-Диоксан (диоксан)

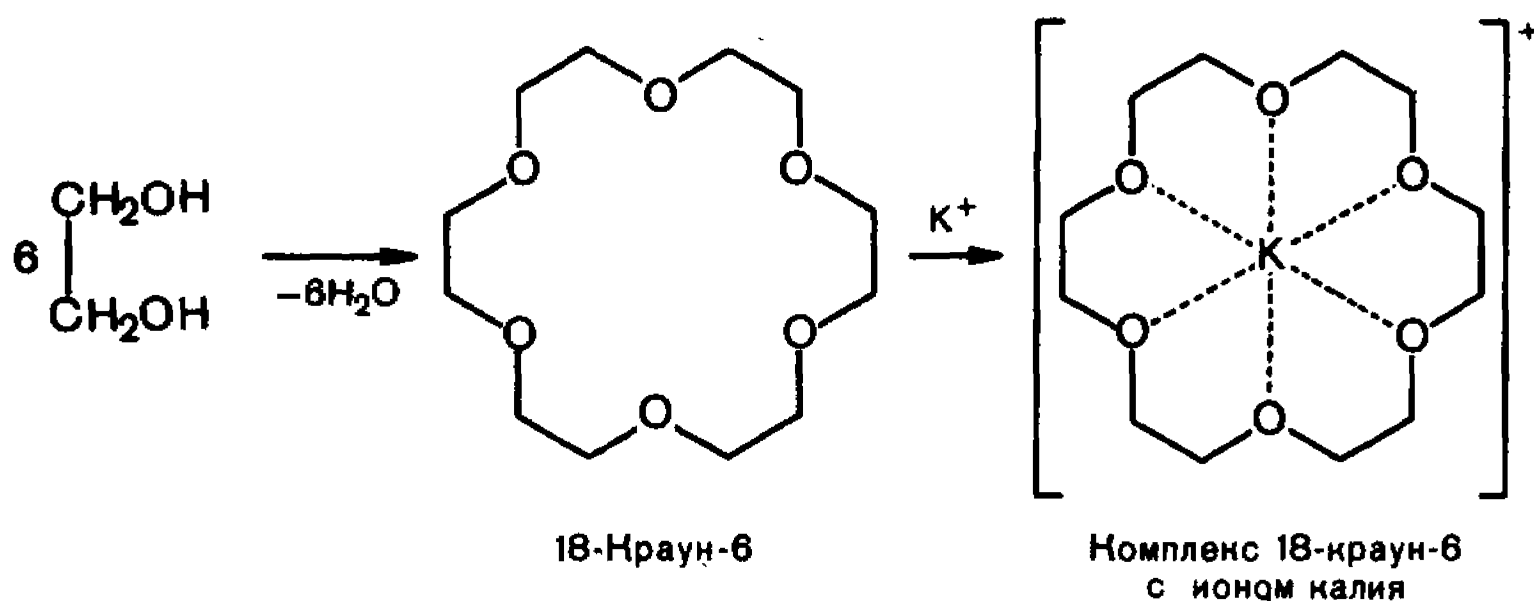
Диоксан (т. кип. 101 °С) — хороший растворитель, смешивается как с водой, так и углеводородами, достаточно токсичен. Еще более токсичны его галогенсодержащие дибензопроизводные. Печальную известность получил 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*п*-диоксин (или просто диоксин), вызывающий в чрезвычайно низких концентрациях тяжелые заболевания иммунной и

кроветворной систем. Попадание диоксина в почву, происходящее при использовании некоторых гербицидов (в которых он содержится в виде незначительной примеси) представляет серьезную экологическую проблему.



Диоксин

Дегидратация этиленгликоля в специальных условиях приводит к макроциклическим полиэфирам, так называемым к р а у н - э ф и р а м. Краун-эфиры весьма перспективные комплексообразователи, своеобразные ловушки катионов. В определенной степени они моделируют действие некоторых веществ (например антибиотика пептидной природы валиномицина), облегчающих транспорт ионов через клеточные мембраны. Примером может служить полиэфир 18-краун-6, образующий прочный комплекс с ионом калия.

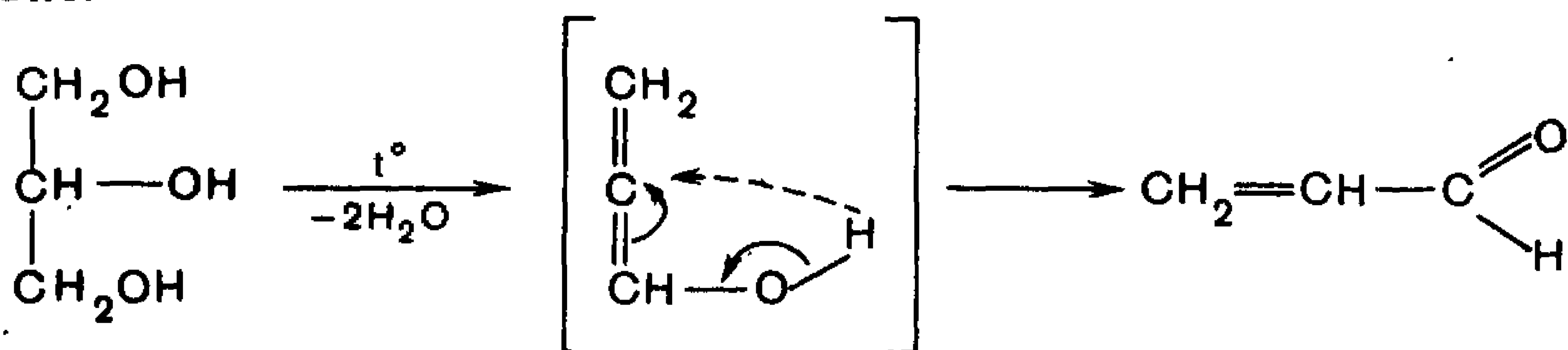


18-Краун-6

Комплекс 18-краун-6 с ионом калия

Г л и ц е р и н — нетоксичная вязкая бесцветная жидкость сладкого вкуса; широко распространен в природе: входит в состав большинства омыляемых липидов (см. 14.1.2 и 14.1.3). Применяется как компонент мазей для смягчения кожи.

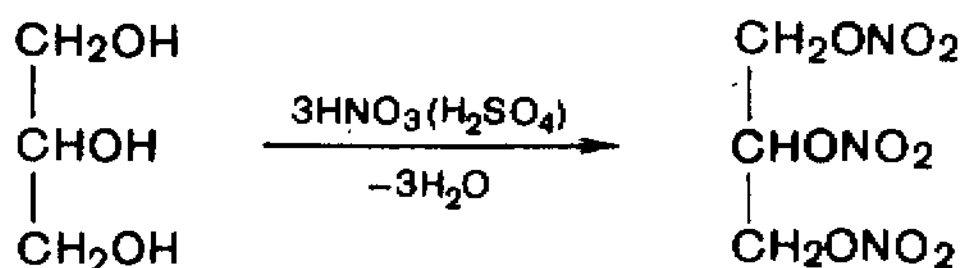
Глицерин при нагревании образует простейший α, β-непредельный альдегид — а к р о л е и н, оказывающий слезоточивое действие.



Глицерин

Акролеин

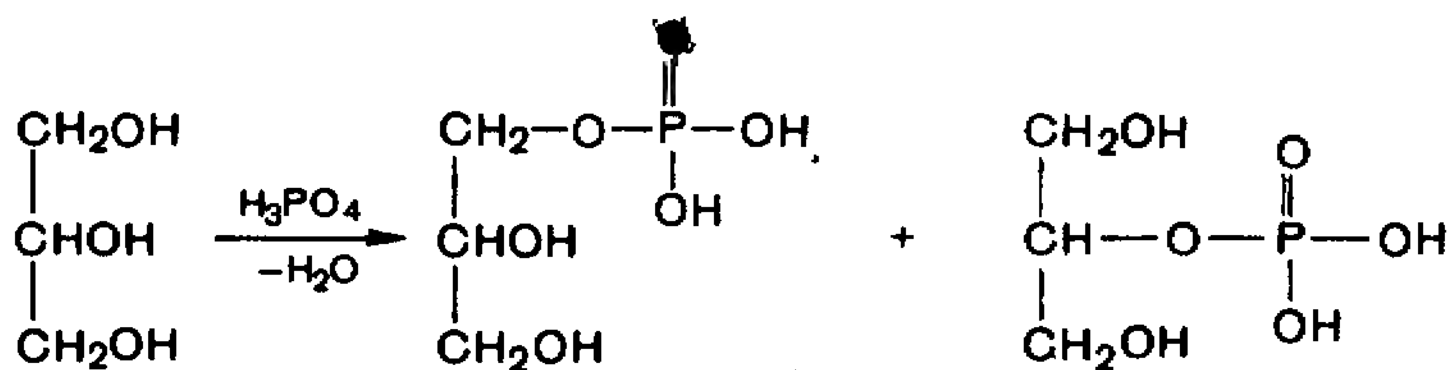
Важное значение имеют некоторые сложные эфиры глицерина. Тринитрат глицерина (*нитроглицерин*) получается при действии на глицерин азотной кислотой в присутствии серной кислоты.



Тринитрат глицерина

Это соединение взрывчато и относительно ядовито, однако в малых концентрациях (в виде 1 % раствора в этаноле) применяется как сосудорасширяющее средство.

В результате действия фосфорной кислоты на глицерин получают смесь α- и β-глицерофосфатов.



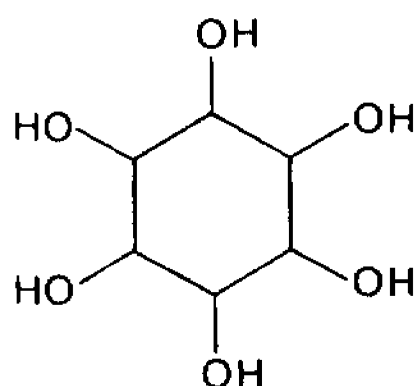
α-Глицерофосфат β-Глицерофосфат

Глицерофосфаты — структурные элементы фосфолипидов (см. 14.1.3), применяются как общеукрепляющее средство. Сложные эфиры глицерина и высших карбоновых кислот (жиры, масла) рассмотрены в главе 14 (см. 14.1.2).

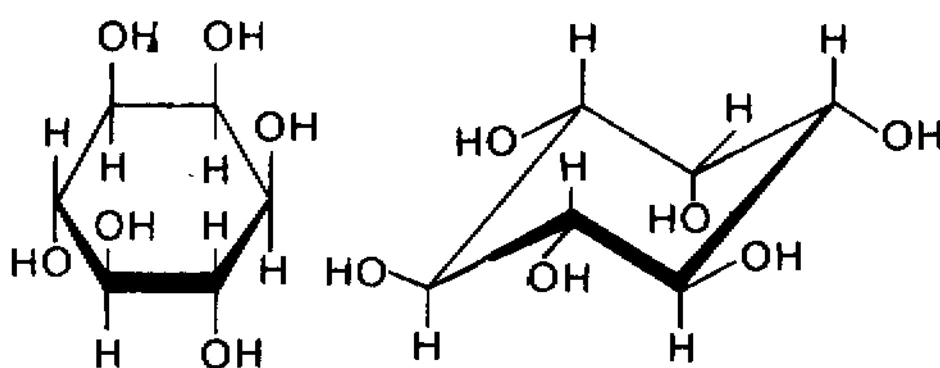
Примерами многоатомных спиртов высшей атомности служат пентиты и гекситы — соответственно пяти- и шестиатомные спирты с открытой цепью. Накопление гидроксильных групп в молекуле ведет к появлению сладкого вкуса.

Представители пентитов и гекситов — *ксилит* и *сорбит* (см. 12.1.5) — заменители сахара для больных диабетом.

Инозиты — шестиатомные спирты циклогексанового ряда. В связи с наличием асимметрических атомов углерода у инозита существует несколько стереоизомеров; наиболее важен из них *мезоинозит* (*миоинозит*).



Инозит



Мезоинозит (один из изомеров инозита)

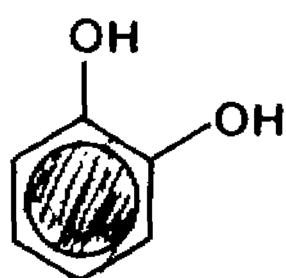
(справа приведена кресловидная конформация мезоинозита, в которой пять из шести гидроксильных групп находятся в экваториальном положении).

Мезоинозит относится к витаминоподобным соединениям (витамины группы В) и является структурным компонентом сложных липидов (см. 14.1.3). В растениях широко распространена фитиновая кислота, представляющая собой гексафосфат мезоинозита. Ее кальциевая или смешанная кальций-магниевая соль, называемая фитином, стимулирует кроветворение, улучшает нервную деятельность при заболеваниях, связанных с недостатком фосфора в организме.

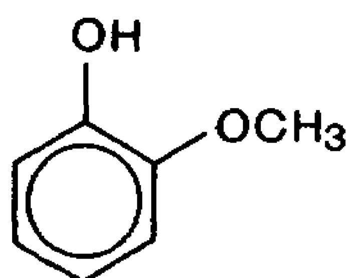
9.3.2. Двухатомные фенолы

Двухатомные фенолы — пирокатехин, резорцин, гидрохинон — входят в состав многих природных соединений (см. 14.2.1). Все они дают характерное окрашивание с хлоридом железа(III).

Пирокатехин (*о*-дигидроксибензол, катехол) является структурным элементом многих биологически активных веществ, в частности катехоламинов (см. 9.3.5). Его монометиловый эфир, гваякол, применяется как лекарственное средство при катаре верхних дыхательных путей.



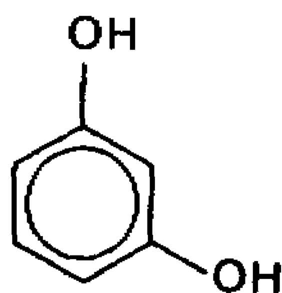
Пирокатехин



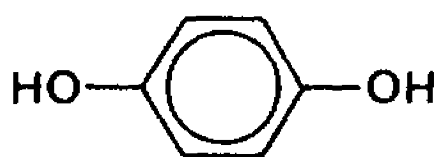
Гваякол

Резорцин (*м*-дигидроксибензол) используется при лечении кожных заболеваний в составе примочек или мазей.

Гидрохинон (*п*-дигидроксибензол) применяется как проявитель в фотографии. В организме восстановительная способность замещенного гидрохинонового фрагмента делает его участником важного процесса транспорта электронов от окисляемого субстрата к кислороду. Сама гидрохиноновая группировка окисляется при этом в хиноидную (см. 8.1).



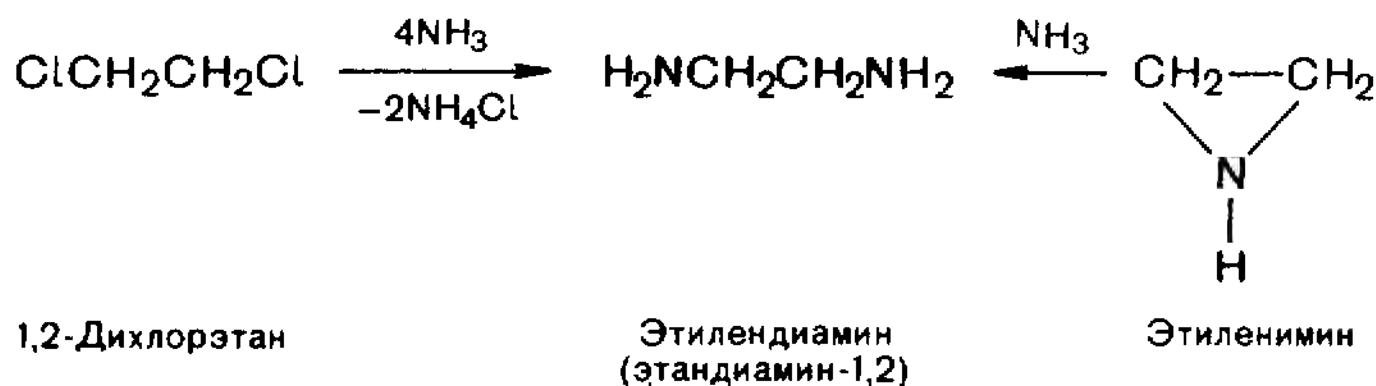
Резорцин



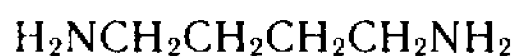
Гидрохинон

9.3.3. Диамины

Простейшим диамином является **этилендиамин**. Он образуется при аммонолизе 1,2-дихлорэтана или этиленимина.



Тетраметилендиамин (**путресцин**) и пентаметилендиамин (**кадаверин**) длительное время считали трупными ядами, т. е. соединениями, образующимися при декарбоксилировании диаминокислот и обусловливающими ядовитость гниющих белков.



Путресцин (тетраметилендиамин, бутандиамин-1,4)



Кадаверин (пентаметилендиамин, пентандиамин-1,5)

В настоящее время выяснено, что ядовитые свойства белкам при гниении придают другие вещества.

9.3.4. Дикарбоновые и ненасыщенные карбоновые кислоты

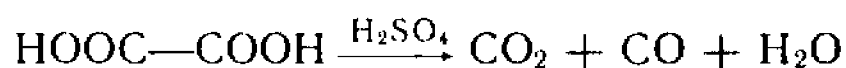
Карбоновые кислоты, содержащие в своем составе одну карбоксильную группу, называют одноосновными, две — двухосновными и т. д. В настоящем разделе будут рассмотрены основные представители дикарбоновых и ненасыщенных карбоновых кислот алифатического и ароматического рядов (табл. 9.2).

Дикарбоновые кислоты. К ним относят соединения с двумя карбоксильными группами. Это белые кристаллические вещества, обладающие более кислым характером, чем монокарбоновые кислоты.

Дикарбоновые кислоты образуют два ряда функциональных производных — по одной и двум карбоксильным группам; получить их можно общими для карбоновых кислот методами.

Щавелевая кислота HOOC—COOH — простейшая двухосновная кислота. Ее соли называют оксалатами. Некоторые из них трудно растворимы и часто образуют камни в почках и мочевом пузыре (оксалатные камни). К таким солям относится оксалат кальция.

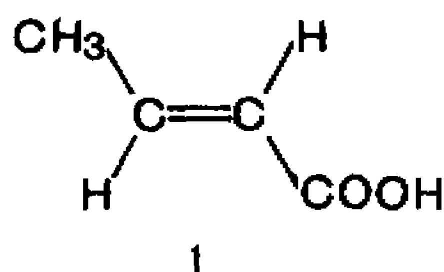
При нагревании с серной кислотой щавелевая кислота разлагается.

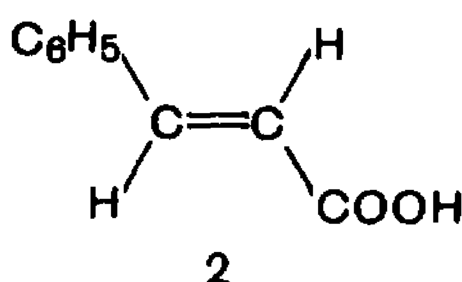


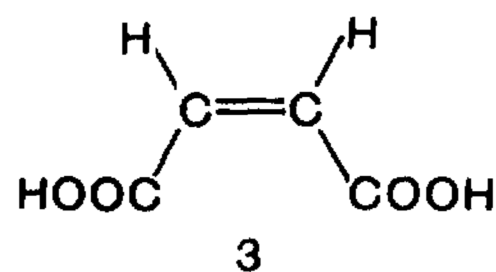
$$HOOC{-}COOH \xrightarrow{H_2SO_4} CO_2 + CO + H_2O$$

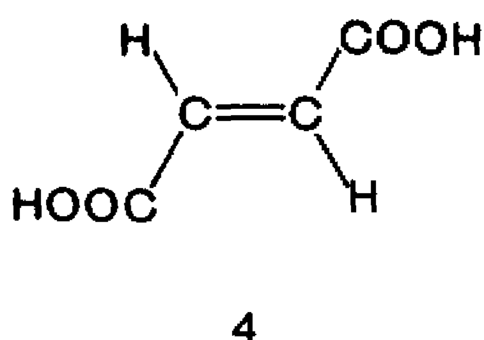
Таблица 9.2. **Дикарбоновые и ненасыщенные карбоновые кислоты**

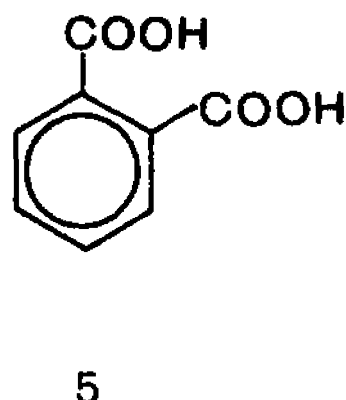
Отдельные представители		Физические свойства	
название	структурная формула или номер соединения	т. пл., °С	т. кип., °С
Ненасыщенные одноосновные карбоновые кислоты			
Акриловая (пропеновая)	$CH_2{=}CHCOOH$	12	142
Кротоновая (*транс*-)	1	72	189
транс-Коричная	2	135	300
Насыщенные двухосновные карбоновые кислоты			
Щавелевая	HOOC—COOH	189	
Малоновая	$HOOC{-}CH_2{-}COOH$	135	
Янтарная	$HOOC{-}(CH_2)_2{-}COOH$	185	
Глутаровая	$HOOC(CH_2)_3COOH$	98	
Ненасыщенные двухосновные и ароматические карбоновые кислоты			
Малеиновая (*цис*-бутендиовая)	3	130	
Фумаровая (*транс*-бутендиовая)	4	287	
Фталевая	5	208	
Терефталевая	6	300	

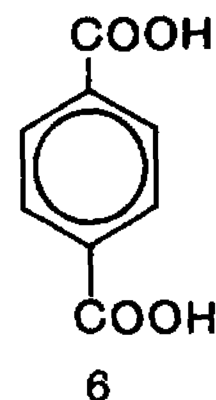

1


2

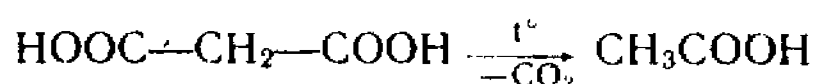

3

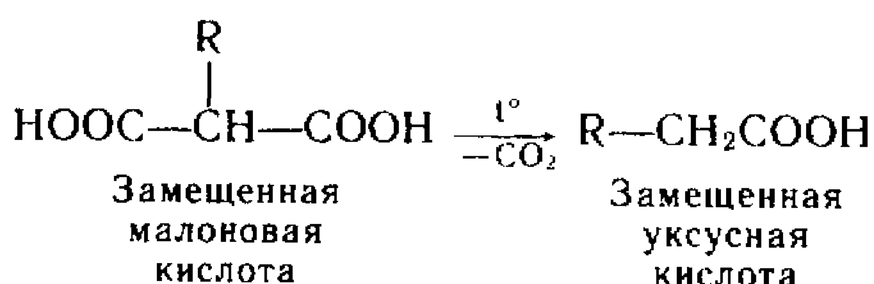

4


5

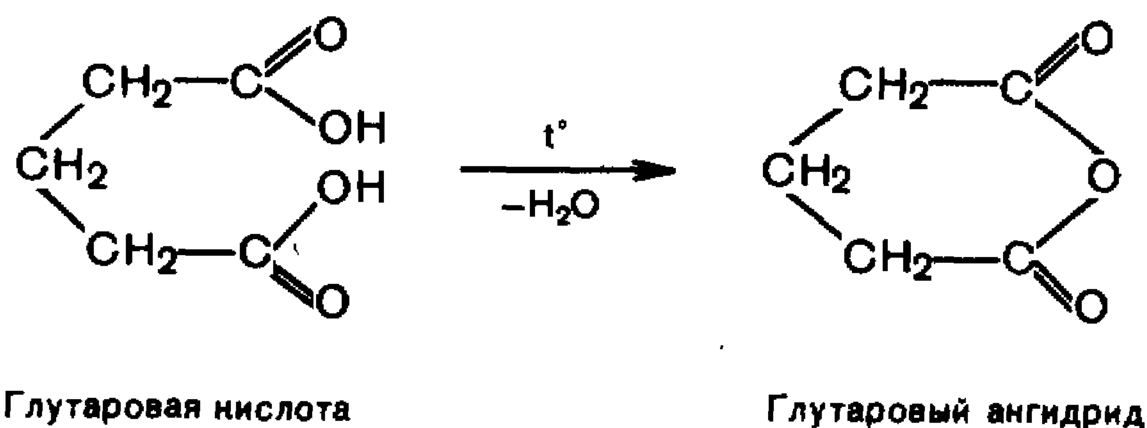

6

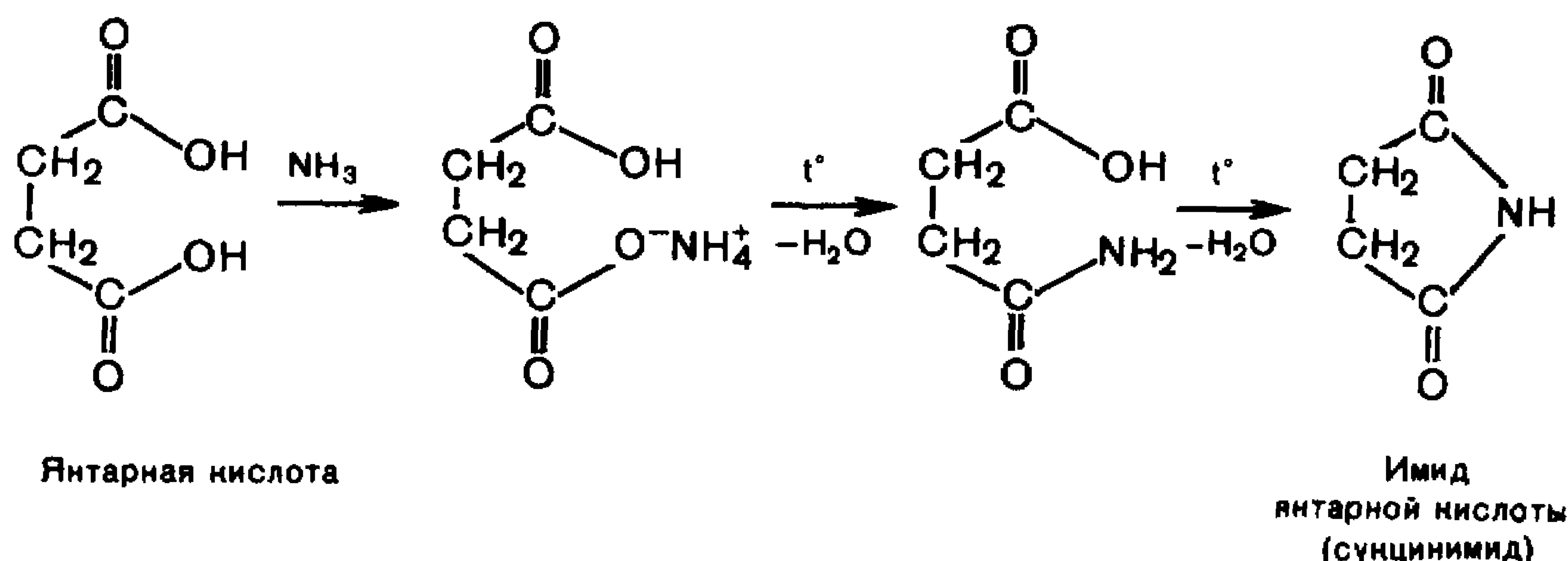
Малоновая кислота $HOOC{-}CH_2{-}COOH$ и ее производные по метиленовой группе легко декарбоксилируются при нагревании выше 100 °С. Эта реакция лежит в основе общего способа получения замещенных производных уксусной кислоты.





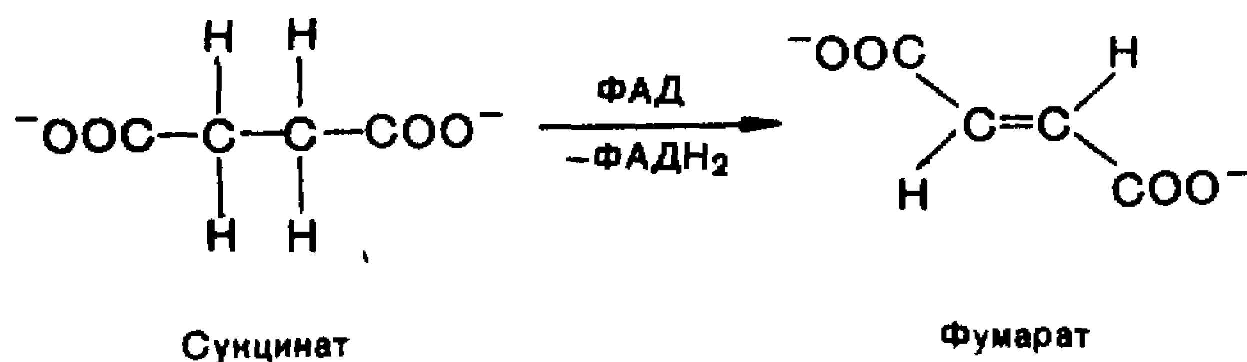
Янтарная и глутаровая кислоты при нагревании легко отщепляют воду с образованием пяти- или шестичленных циклических ангидридов, а при обработке аммиаком и последующем нагревании образуют циклические амиды.



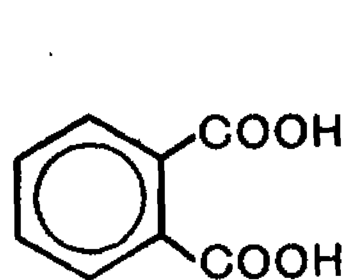


Янтарная кислота в заметном количестве находится в янтаре — отсюда она и получила свое название. Некоторые ее производные, например имид (сукцинимид) и соли (сукцинаты), называют с учетом латинского названия янтаря — succinium.

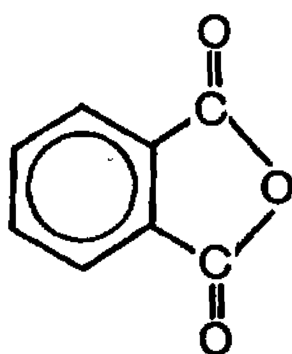
Окисление (дегидрирование) янтарной кислоты в фумаровую, катализируемое ферментом *сукцинатдегидрогеназой*, осуществляется с участием кофермента ФАД (см. 8.1, 13.3). Реакция протекает стереоспецифично с отщеплением атомов водорода в *транс*-положении и образованием фумаровой кислоты.



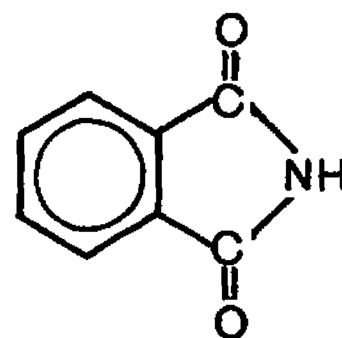
Фталевая кислота — представитель ароматических дикарбоновых кислот; легко отщепляет воду, образует имид.



Фталевая кислота

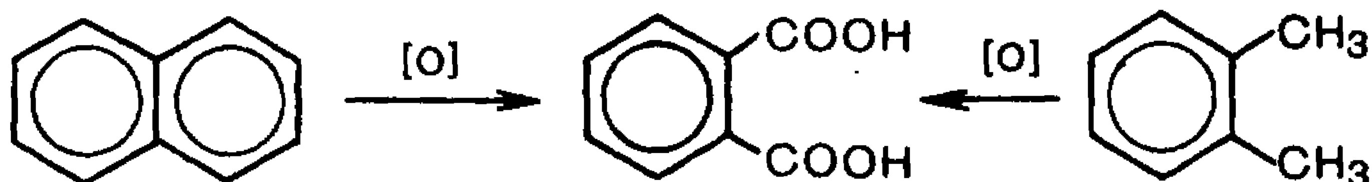


Фталевый ангидрид



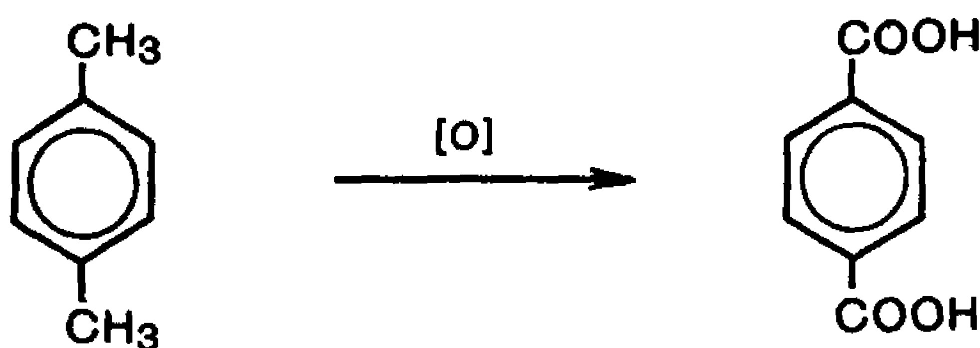
Фталимид

Фталевая кислота получается при окислении нафталина, *о*-ксилола или другого *о*-диалкилзамещенного бензола.



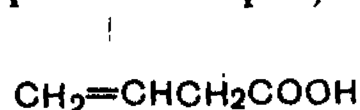
Нафталин Фталевая кислота о-Ксилол

При окислении *п*-ксилола образуется терефталевая кислота — основа для производства синтетического волокна лавсан.

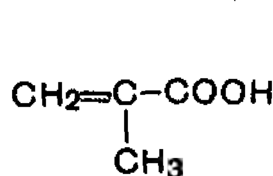


п-Ксилол Терефталевая кислота

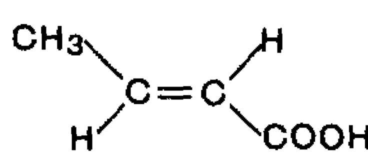
Ненасыщенные карбоновые кислоты Простейшим представителем монокарбоновых кислот с двойной связью является пропеновая, акриловая, кислота $CH_2{=}CHCOOH$. На один атом углерода больше содержат ее четыре ближайших гомолога. При этом винилуксусная и метакриловая кислоты являются изомерами цепи (структурные изомеры), винилуксусная и кротоновая или изокротоновая — изомерами положения двойной связи (также структурные изомеры), а кротоновая и изокротоновая — π-диастереомерами (стереоизомеры).



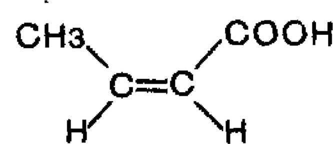
Винилуксусная



Метакриловая

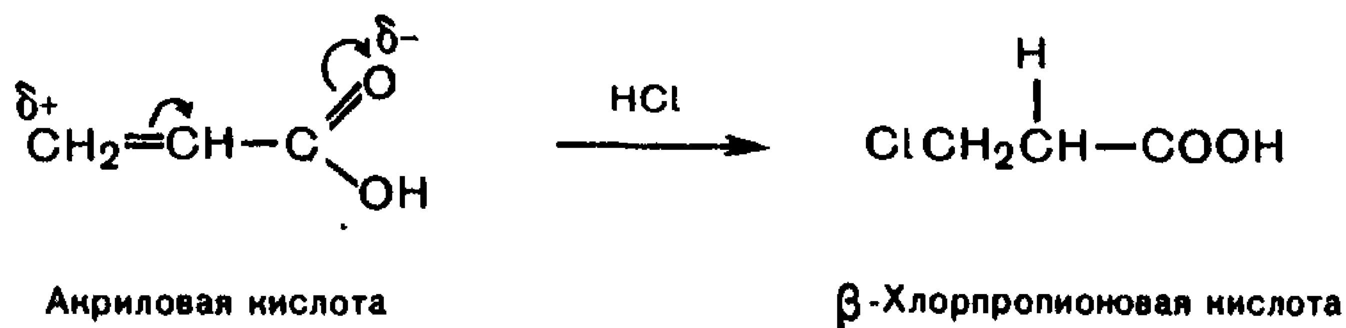


Кротоновая (*транс*)

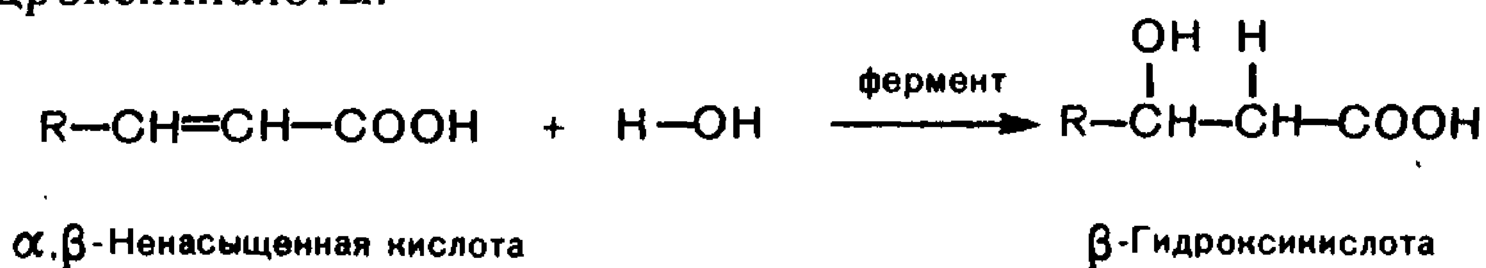


Изокротоновая (*цис*)

Вследствие электроноакцепторного влияния карбоксильной группы присоединение к α,β-непредельным кислотам галогеноводородов, воды в кислой среде, аммиака протекает против правила Марковникова, так что функциональная группа оказывается в β-положении по отношению к карбоксильной группе (см. 5.2.1 и 9.2.2).

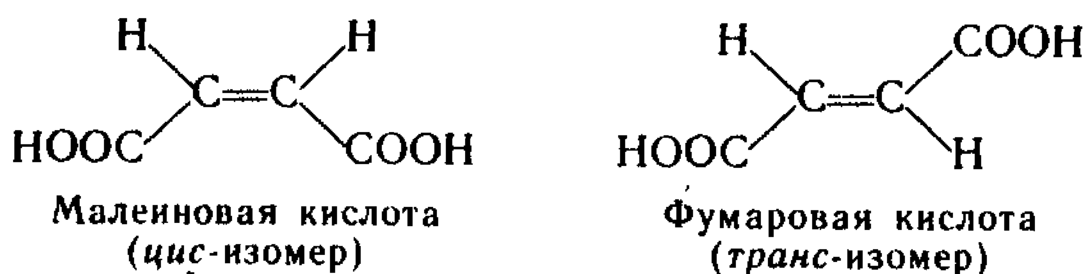


Аналогичным образом при гидратации α,β-непредельных кислот в организме, которая происходит на одной из стадий процесса β-окисления жирных кислот (см. 14.1.4), образуются β-гидроксикислоты.



Характерной особенностью акриловой и метакриловой кислот является склонность к полимеризации. При полимеризации эфиров или нитрилов этих кислот получают ценные для народного хозяйства полимеры. В частности полиакрилонитрил — основа волокна нитрон, используемого для производства лечебного белья.

Представителями непредельных дикарбоновых кислот с одной двойной связью служат π-диастереомерные малеиновая и фумаровая кислоты.

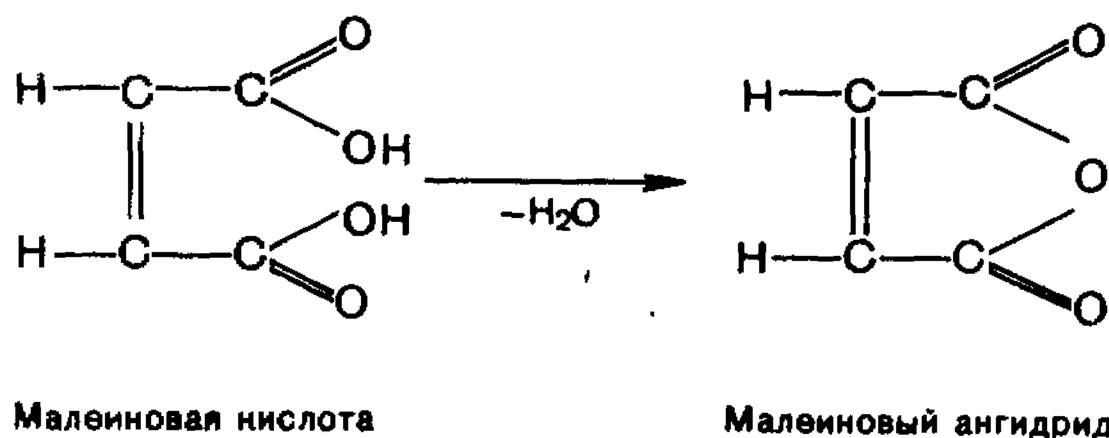


Малеиновая кислота (*цис*-изомер) Фумаровая кислота (*транс*-изомер)

Малеиновая кислота — менее стабильный π-диастереомер. Под действием некоторых веществ, например следов иода или азотистой кислоты, она переходит в термодинамически более стабильную фумаровую кислоту. Обратный переход осуществляется при нагревании или УФ-облучении, т. е. требует энергии извне.

Обе кислоты обладают сходными химическими свойствами: вступают в реакции, характерные для двойной связи (обесцвечивание бромной воды, перманганата калия) и карбоксильных

групп (образуют два ряда производных — кислые и средние соли, эфиры и т. д.). Однако только одна из кислот, а именно малеиновая, в относительно мягких условиях претерпевает внутримолекулярную дегидратацию с образованием циклического ангидрида.



Малеиновая кислота Малеиновый ангидрид

В фумаровой кислоте вследствие удаленности карбоксильных групп друг от друга в пространстве образование циклического ангидрида невозможно. Таким образом, в случае малеиновой и фумаровой кислот химическим путем удается установить, какая из изомерных кислот является *цис*-, а какая *транс*-изомером. На этих кислотах была впервые изучена *цис-транс*-изомерия этиленовых соединений.

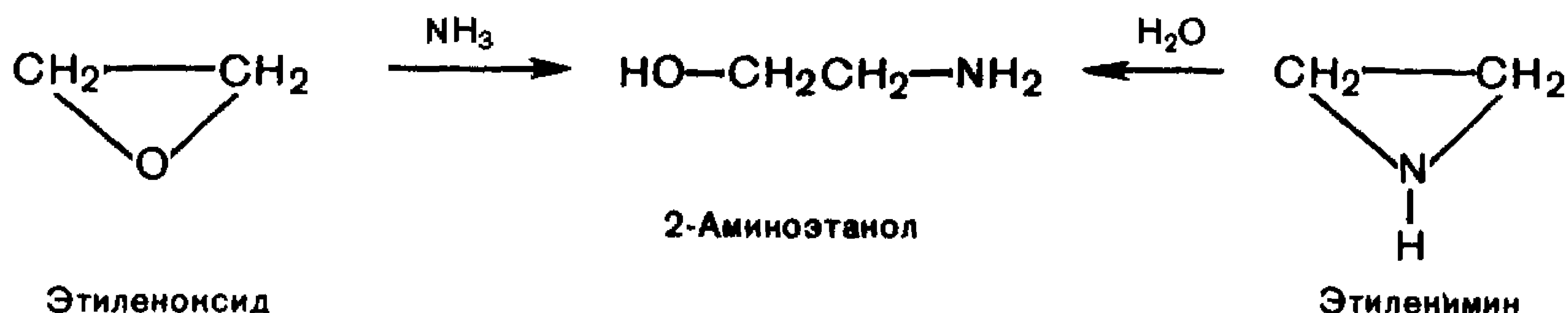
Фумаровая кислота достаточно широко распространена в природе и участвует в обменных процессах, протекающих в организме. В частности она является промежуточным соединением в цикле трикарбоновых кислот (см. 9.3.6).

9.3.5. Аминоспирты

● Аминоспиртами называют соединения, содержащие в молекуле одновременно амино- и гидроксигруппы.

У одного атома углерода эти группы удерживаются непрочно (происходит отщепление аммиака с образованием карбонильного соединения или воды с образованием имина). Поэтому простейшим представителем аминоспиртов является 2-аминоэтанол, соединение, в котором две функциональные группы расположены у соседних атомов углерода.

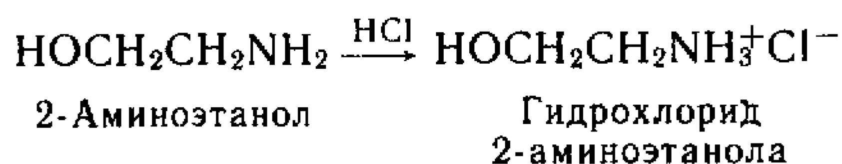
2-Аминоэтанол (β-этаноламин, коламин) — структурный компонент сложных липидов (см. 14.1.3), образуется путем размыкания напряженных трехчленных циклов этиленоксида и этиленимина аммиаком или водой соответственно (реакции нуклеофильного замещения).



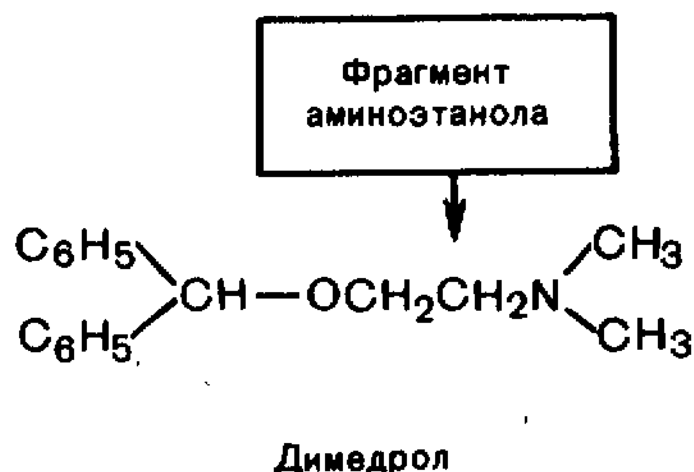
2-Аминоэтанол

Этиленоксид Этиленимин

2-Аминоэтанол — вязкая жидкость с высокой температурой кипения (171 °С). С сильными кислотами образует устойчивые соли.

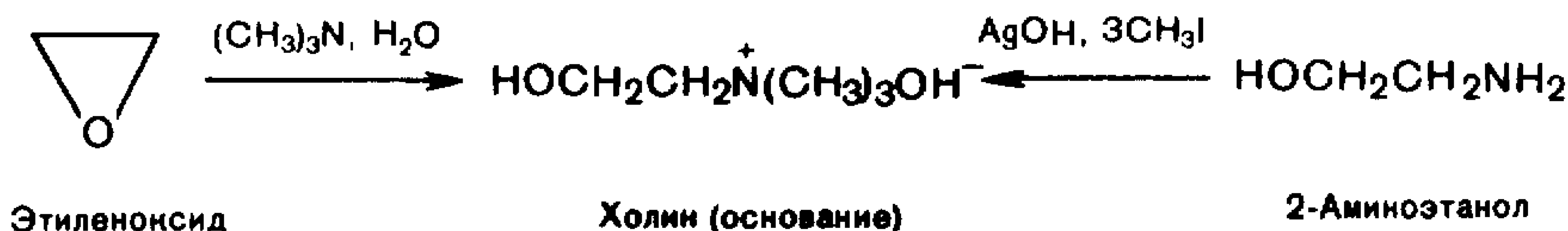


Производное 2-аминоэтанола — **димедрол** — оказывает противоаллергическое и слабое снотворное действие. Обычно применяется в виде гидрохлорида.

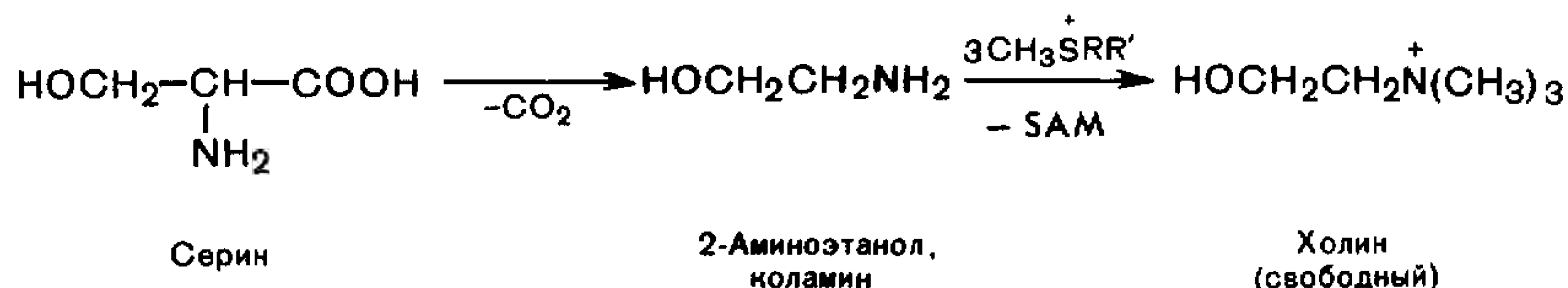


Димедрол

При действии на этиленоксид триметиламином или исчерпывающем метилировании 2-аминоэтанола образуется другой аминоспирт — холин.

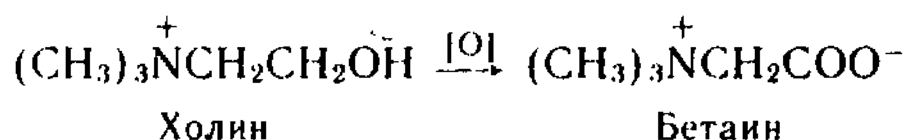


Холин (триметил-2-гидроксиэтиламмоний) — структурный элемент сложных липидов (см. 14.1.3). Имеет большое значение как витаминоподобное вещество, регулирующее жировой обмен. В организме холин может образоваться из аминокислоты серина. При этом сначала в результате декарбоксилирования серина получается 2-аминоэтанол (коламин), который затем подвергается исчерпывающему метилированию при участии S-аденозилметионина (SAM) (см. 6.8 и 13.3).



Продукт внутримолекулярной дегидратации холина — **нейрин** $CH_2{=}CHN^+(CH_3)_3$ — образуется при гниении белков и обладает высокой токсичностью.

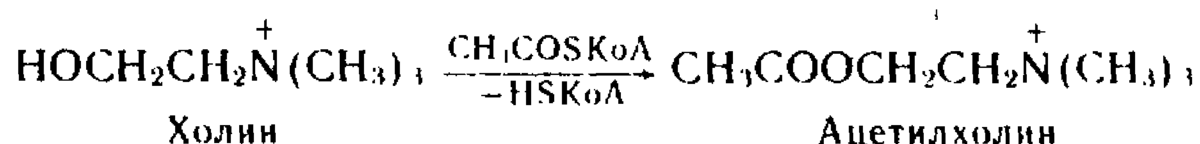
В результате окисления свободного холина in vivo образуется биполярный ион **б е т а и н**, который может служить источником метильных групп в реакциях трансметилирования (см. 6.8).



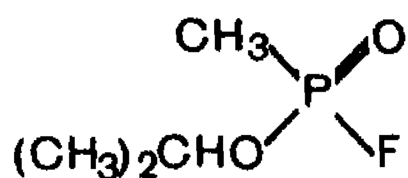


Биологическая роль сложных эфиров холина. Замещенные фосфаты холина являются структурной основой фосфолипидов — важнейшего строительного материала клеточных мембран (см. 14.1.3).

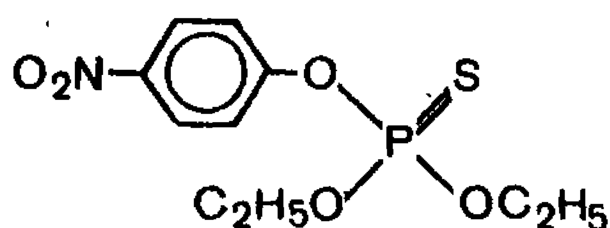
Сложный эфир холина и уксусной кислоты — а ц е т и л х о л и н — наиболее распространенный посредник при передаче нервного возбуждения в нервных тканях (нейромедиатор). Он образуется в организме при ацетилировании холина с помощью ацетилкофермента А (см. 7.3.2).



При ингибировании *ацетилхолинэстеразы* ацетилхолин накапливается в организме, что приводит к непрерывной передаче нервных импульсов и соответственно непрерывному сокращению мышечной ткани. На этом основано действие инсектицидов (химических средств уничтожения насекомых) и нервно-паралитических ядов — з а р и н а, т а б у н а — фосфорорганических соединений, которые, реагируя с остатком серина, содержащимся в активном центре *ацетилхолинэстеразы*, ингибируют действие этого фермента.



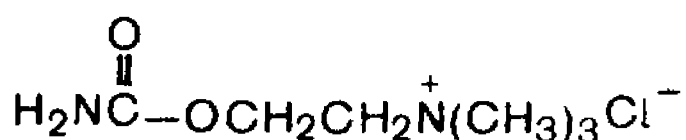
Зарин („нервный газ")



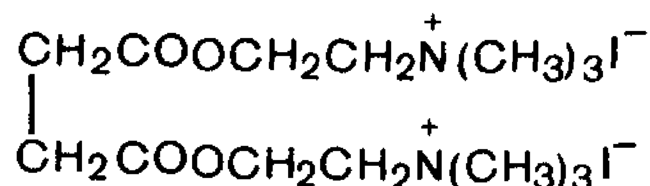
Тиофос (инсектицид)

В медицинской практике используется ряд производных холина.

А ц е т и л х о л и н х л о р и д $CH_3COOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3Cl^-$ применяется в качестве сосудорасширяющего средства. К а р б а м о и л х о л и н х л о р и д (карбахолин) — холинуретан, сложный эфир холина и карбаминовой кислоты (см. 7.5), не гидролизуется *холинэстеразой* и поэтому активнее холина и обладает более продолжительным действием. С у к ц и н и л х о л и н и о д и д (дитилин) — сложный эфир холина и янтарной кислоты, оказывает мышечно-расслабляющий эффект.



Карбамоилхолинхлорид
(карбахолин)



Сукцинилхолиниодид
(дитилин)

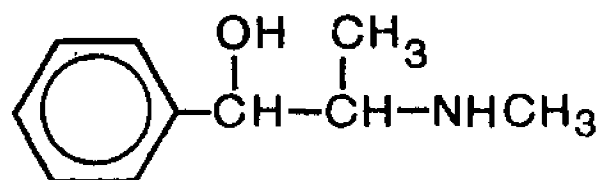
Важную роль в организме играют аминоспирты, содержащие в качестве структурного фрагмента остаток пирокатехина (1,2-дигидроксибензол, катехол). Они носят общее название катехоламинов.

Катехоламины — представители *биогенных аминов,* т. е. аминов, образующихся в организме в результате процессов метаболизма. Принципиальный путь биосинтеза катехоламинов, исходя из незаменимой α-аминокислоты фенилаланина (см. 11.1), приведен на рис. 9.1. К катехоламинам относятся три последних из представленных на рисунке соединений — дофамин, норадреналин и адреналин, выполняющие, как и ацетилхолин, роль нейромедиаторов. Адреналин является гормоном мозгового вещества надпочечников, а норадреналин и дофамин — его предшественниками.

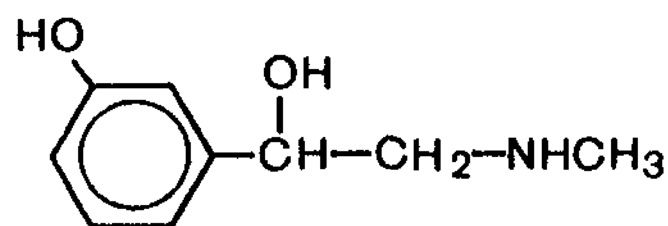
Адреналин участвует в регуляции сердечной деятельности, обмена углеводов. При физиологических стрессах он выделяется в кровь («гормон страха»). Активность адреналина связана с конфигурацией хирального центра, определяющей взаимодействие с рецептором (см. 3.3, рис. 3.18).

Подобно 1,2-дигидроксибензолу, катехоламины с раствором хлорида железа(III) $FeCl_3$ дают изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее в вишнево-красное при добавлении раствора аммиака, что может служить качественной реакцией на эти соединения.

Структурно близки катехоламинам некоторые природные и синтетические биологически активные вещества, применяемые в качестве лекарственных средств. Примерами служат алкалоид эфедрин, оказывающий сосудорасширяющее действие, и синтетический препарат мезатон, повышающий, подобно адреналину и норадреналину, артериальное давление. Оба вещества применяются в виде гидрохлоридов.



Эфедрин



Мезатон

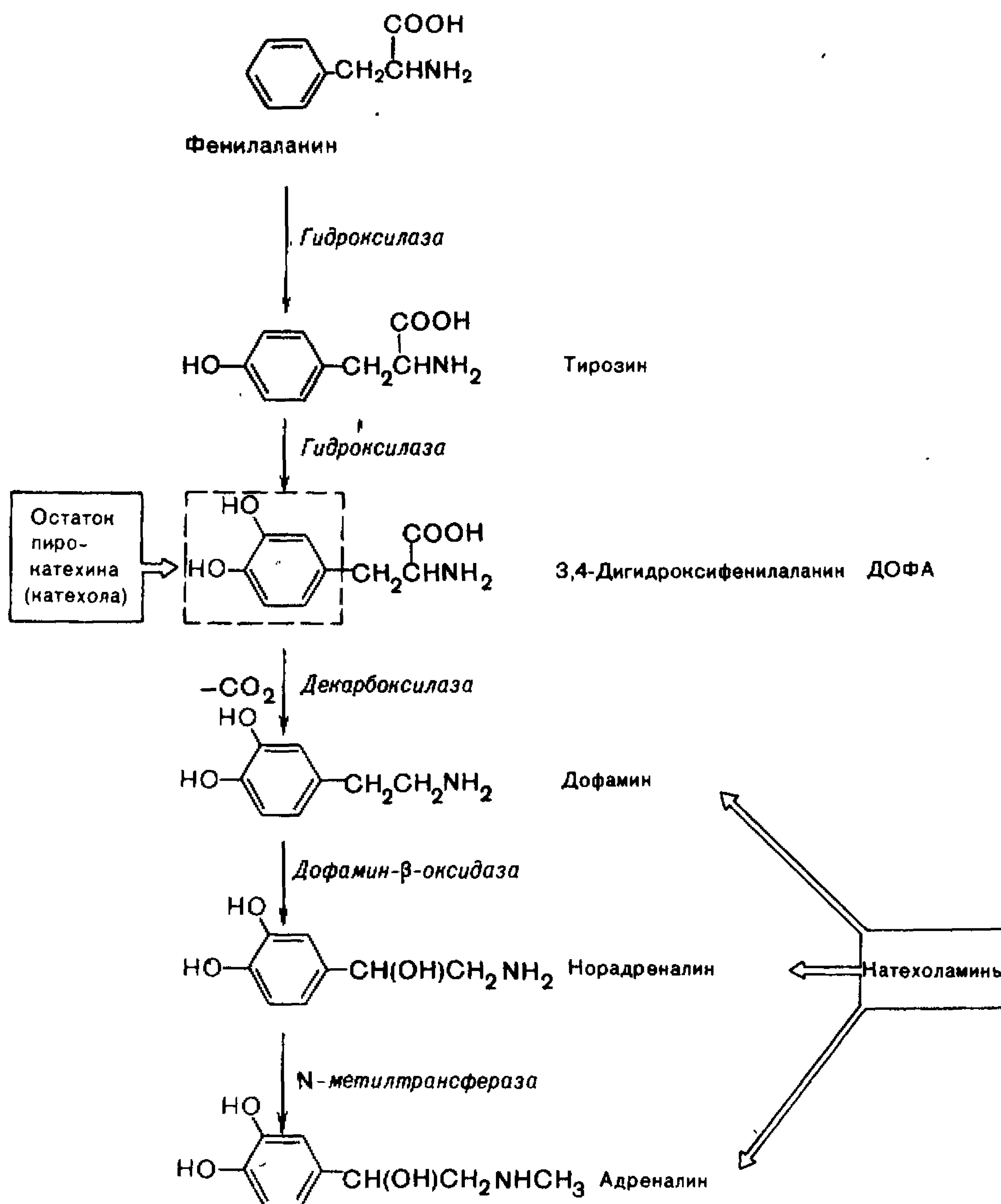
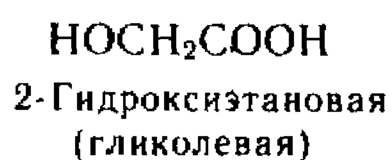


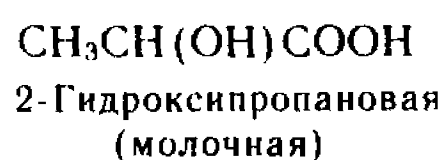
Рис. 9.1. Принципиальный путь биосинтеза катехоламинов.

9.3.6. Гидрокси- и аминокислоты

● Гидроксикислоты содержат в молекуле одновременно гидроксильную и карбоксильную группы, аминокислоты — карбоксильную и аминогруппу.

В зависимости от расположения гидрокси- или аминогруппы по отношению к карбоксилу различают α-, β-, γ- и т. д. гидроксикислоты или аминокислоты.





$HOCH_2CH_2COOH$

3-Гидроксипропановая (β-гидроксипропионовая, гидракриловая)

$H_2NCH_2CH_2COOH$

3-Аминопропановая (β-аланин)

$CH_3CH(OH)CH_2COOH$

3-Гидроксибутановая (β-гидроксимасляная)

$HOCH_2CH_2CH_2COOH$

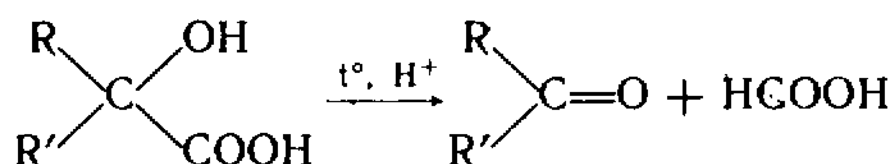
4-Гидроксибутановая (γ-гидроксимасляная, ГОМК)

$H_2NCH_2CH_2CH_2COOH$

4-Аминобутановая (γ-аминомасляная, ГАМК)

α-Гидрокси и **α-аминокислоты**[1]. При нагревании эти соединения претерпевают *межмолекулярную дегидратацию* с образованием шестичленных кислород- и азотсодержащих гетероциклов — лактидов и дикетопиперазинов соответственно (см. 9.2.3).

Особое свойство α-гидроксикислот заключается в способности разлагаться при нагревании в присутствии минеральных кислот с образованием карбонильных соединений и муравьиной кислоты.

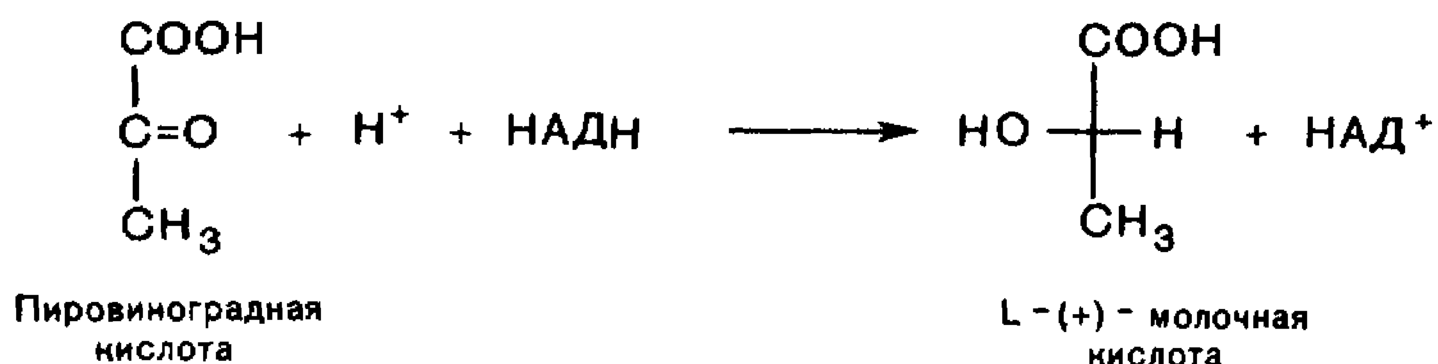


Гликолевая кислота $HOCH_2COOH$ — простейший представитель гидроксикислот. Встречается во многих растениях, например свекле и винограде.

Молочная кислота $CH_3CH(OH)COOH$ — одна из важнейших гидроксикислот. Широко распространена в природе как продукт *молочнокислого брожения* лактозы, содержащейся в молоке, и других углеводов, входящих в состав овощей и плодов. Кислое молоко, кефир, кислая капуста, моченые яблоки, соленые огурцы, помидоры и т. д. содержат в значительном количестве молочную кислоту, образующуюся в результате жизнедеятельности молочнокислых бактерий. Ее соли называют лактатами.

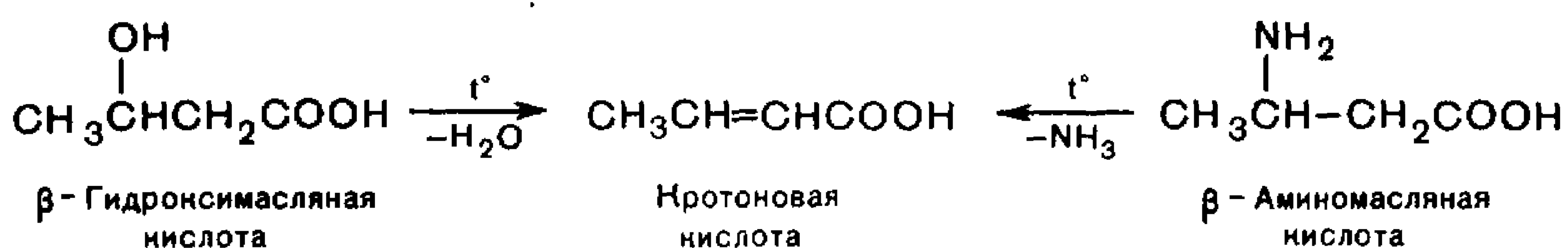
Молочная кислота содержит асимметрический атом углерода и поэтому может существовать в виде двух энантиомерных форм (см. 3.2.4). В организме L-(+)-молочная кислота, называемая также мясомолочной кислотой, является одним из продуктов превращения глюкозы (гликолиза). Она накапливается в мышцах при интенсивной работе, вследствие чего в них возникает характерная боль. Причина накопления молочной кислоты — недостаток кислорода, что вызывает восстановление пировиноградной кислоты в молочную с участием кофермента НАДН (см. 8.2 и 13.3).

[1] См. также главу 11.

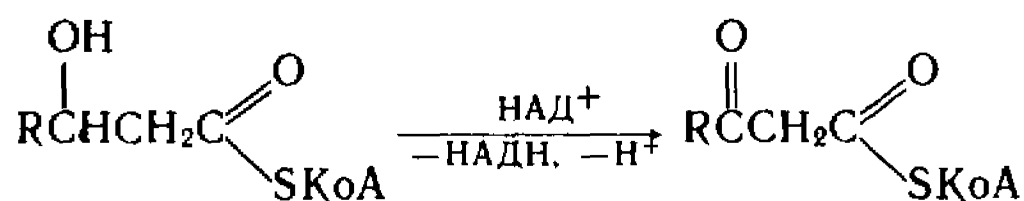


Во время отдыха запасы кислорода возобновляются и молочная кислота окисляется обратно в пировиноградную кислоту.

β-Гидрокси- и β-аминокислоты. Характерным общим свойством этих гетерофункциональных соединений является способность к *внутримолекулярному элиминированию* воды или соответственно аммиака с образованием α, β-ненасыщенных кислот (см. 9.2.2). Например, при нагревании β-гидроксимасляной и β-аминомасляной кислот образуется кротоновая кислота.



Важной стадией в метаболизме жирных кислот (см. 14.1.4) является окисление β-гидроксикислот в виде производных кофермента А в соответствующие производные β-оксокислот при участии кофермента $НАД^+$ (см. 8.1 и 13.3).



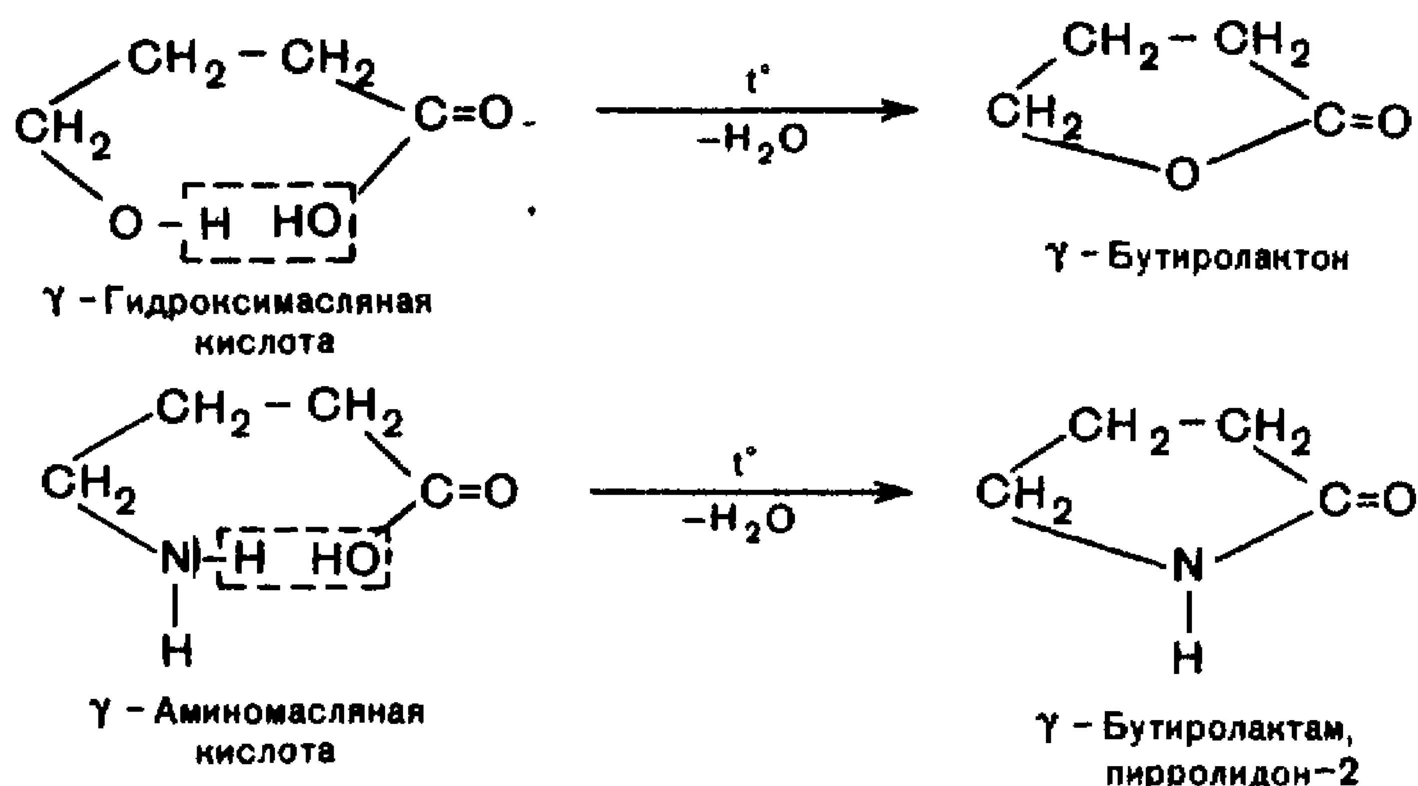
β-Гидроксимасляная кислота $CH_3CH(OH)CH_2COOH$ как промежуточный продукт β-окисления жирных кислот накапливается в организме у больных сахарным диабетом, являясь в свою очередь предшественником ацетоуксусной кислоты (см. 9.3.7).

β-Аминопропионовая кислота $H_2NCH_2CH_2COOH$ (β-аланин) входит в состав пантотеновой кислоты — компонента кофермента А (см. 6.3 и 7.3.2).

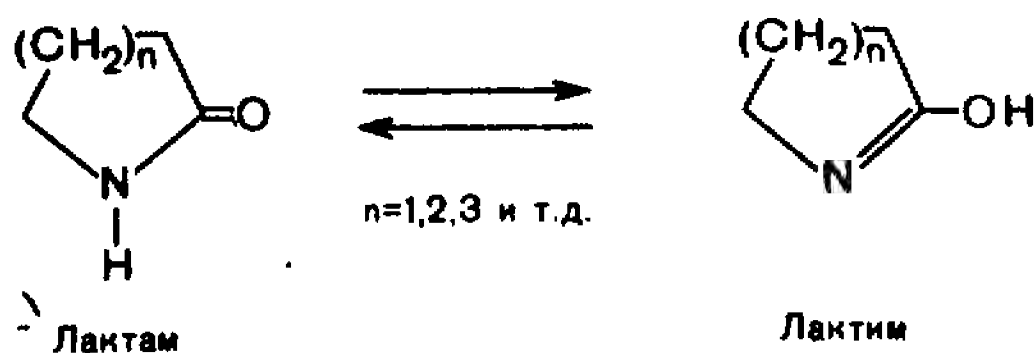
γ-Гидрокси и **γ-аминокислоты**. Эти кислоты, как и кислоты с более удаленным расположением функциональных групп, при нагревании претерпевают *внутримолекулярную дегидратацию* с образованием соответствующих гетероциклических соединений. Из гидроксикислот при этом получаются сложные внутренние циклические эфиры — лактоны, из аминокислот — внутренние циклические амиды — лактамы.

Легкость протекания таких реакций еще раз демонстрирует повышенную термодинамическую устойчивость пяти- и шести-

членных циклических соединений. Лактоны и лактамы в кислой или щелочной средах гидролизуются с образованием исходных гидрокси- или аминокислот.



Незамещенные по азоту лактамы являются простейшими соединениями, для которых принципиально возможна *лактам-лактимная таутомерия* — динамическое равновесие между лактамной и лактимной формами.



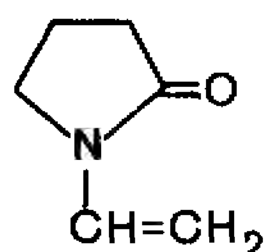
Лактим-лактамная таутомерия особенно важна для ароматических гетероциклов с гетероатомами азота — азотистых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот (см. главу 13).

γ-Гидроксимасляная кислота (ГОМК) $HOCH_2CH_2CH_2COOH$ оказывает наркотическое действие, практически нетоксична. Применяется в виде натриевой соли $HOCH_2CH_2CH_2COONa$ (γ-гидроксибутират натрия) как снотворное средство, а также в анестезиологии в качестве неингаляционного наркотического средства при операциях.

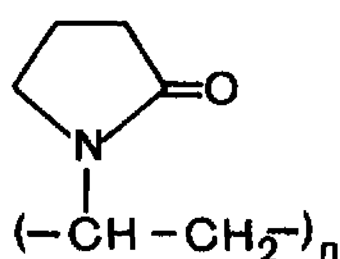
γ-Аминомасляная кислота $H_2NCH_2CH_2CH_2COOH$ (ГАМК) принимает участие в обменных процессах головного мозга, является нейромедиатором. В медицинской практике под названием гаммалон, или аминалон, применяется при лечении нервно-психических заболеваний.

Структура ГАМК лежит в основе транквилизатора фенибута — гидрохлорида γ-амино-β-фенилмасляной кислоты $HCl \cdot H_2NCH_2CH(C_6H_5)CH_2COOH$.

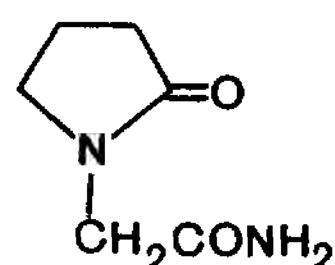
Важное значение для медицины имеют производные «циклической формы ГАМК» — ее лактама (γ-бутиролактам, или пирролидон-2). В частности, полимер 1-винилпирролидона-2 — поливинилпирролидон — эффективный заменитель плазмы крови.



1-Винилпирролидон-2



Поливинилпирролидон



Пирацетам

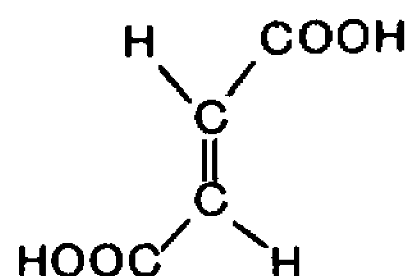
Амид (1-пирролидон-2-ил) уксусной кислоты (пирацетам, ноотропил) рассматривается как первый представитель ноотропных, т. е. влияющих на мышление, веществ.

ε-Аминокапроновая кислота $H_2N(CH_2)_5COOH$ оказывает кровоостанавливающее действие.

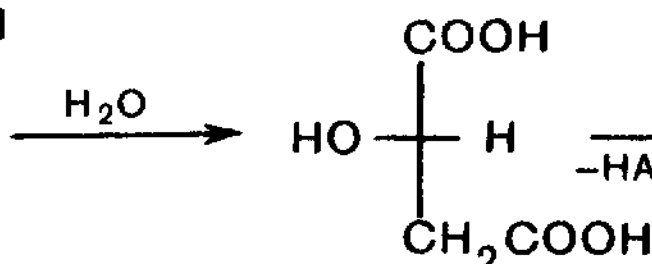
Многоосновные гидроксикислоты. Важное значение имеют полигетерофункциональные соединения, содержащие гидрокси-, амино- и карбоксильные группы. В частности, многоосновные гидроксикислоты играют большую роль в биохимических процессах. Наиболее распространены в природе яблочная, лимонная и винные кислоты.

Яблочная и лимонная кислоты принимают участие в цикле трикарбоновых кислот, называемом также циклом лимонной кислоты, или циклом Кребса, — универсальном этапе окислительного катаболизма углеводов, липидов и других соединений в присутствии кислорода. В ходе цикла трикарбоновых кислот происходит, кроме того, образование предшественников аминокислот.

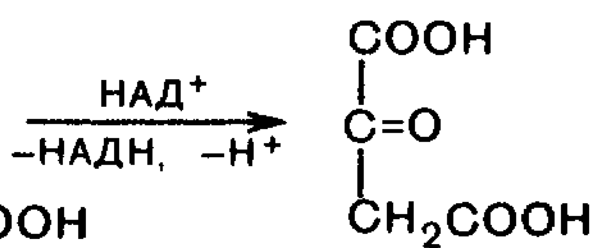
Яблочная кислота $HOOCCH(OH)CH_2COOH$ относится к дикарбоновым кислотам. В значительных количествах содержится в незрелых яблоках, рябине, фруктовых соках. В цикле Кребса L-яблочная кислота образуется путем гидратации фумаровой кислоты и далее окисляется коферментом НАД$^+$ в щавелевоуксусную кислоту.



Фумаровая кислота



Яблочная кислота

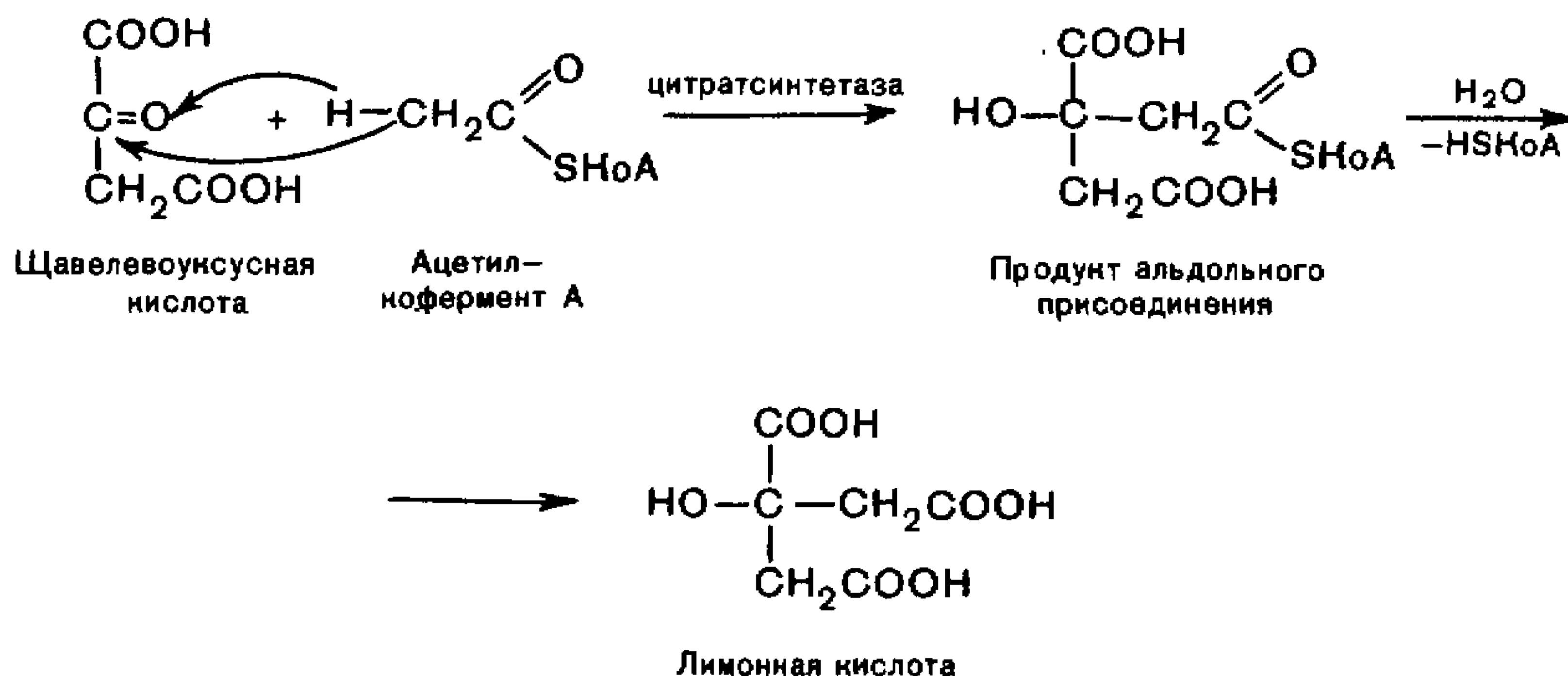


Щавелевоуксусная кислота

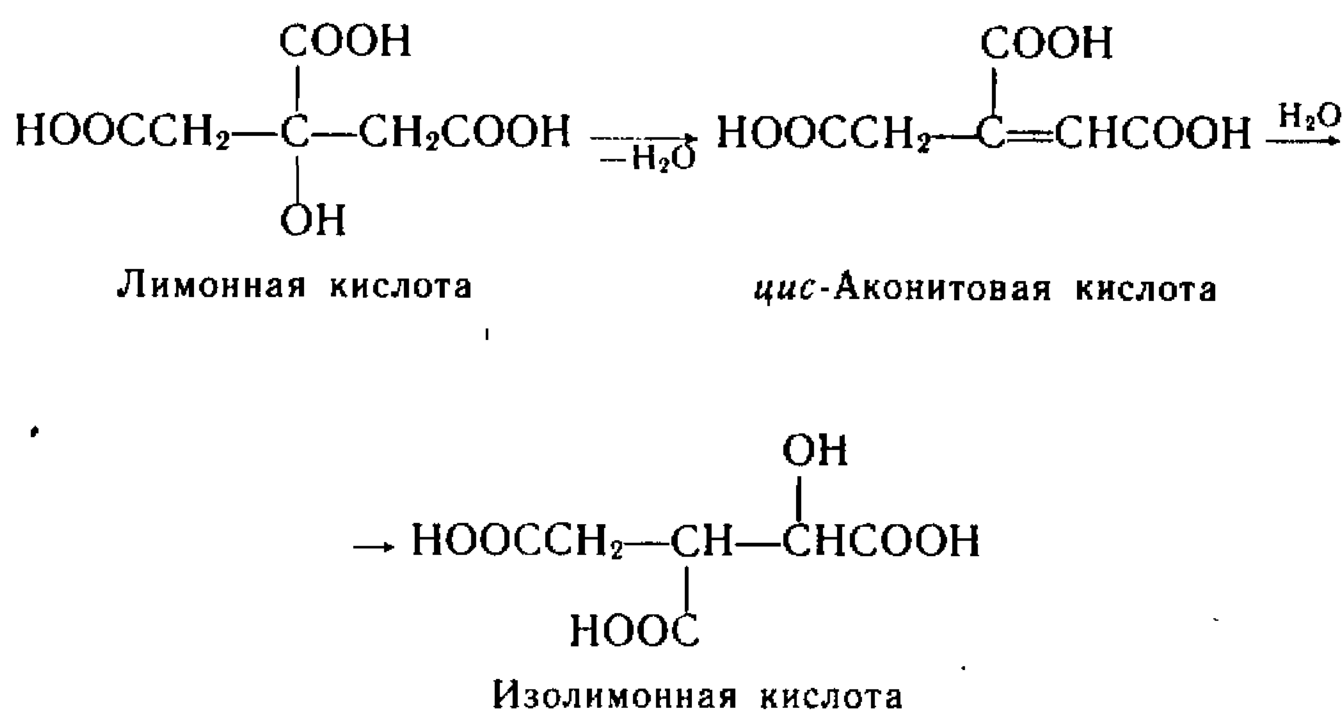
Лимонная (2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая) кислота $HOOCCH_2C(OH)(COOH)CH_2COOH$ в больших коли-

чествах содержится в плодах цитрусовых растений (лимоны, апельсины), а также винограде, крыжовнике. Она относится к трикарбоновым кислотам. Соли лимонной кислоты называются цитратами.

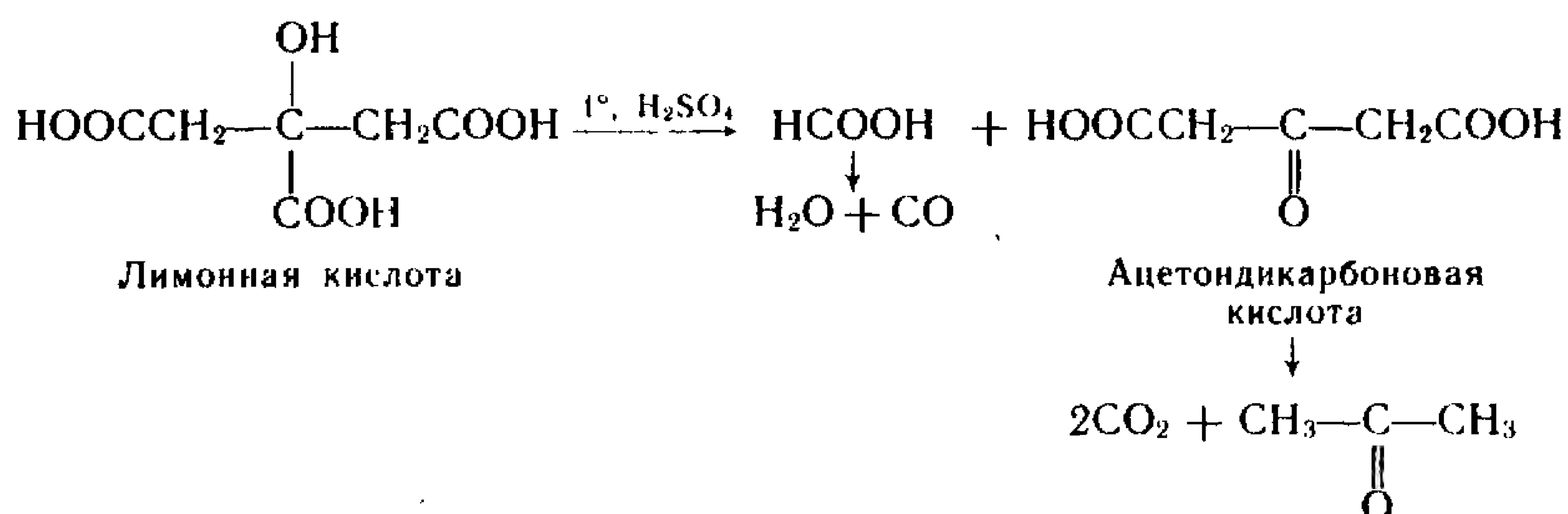
Биосинтез лимонной кислоты в цикле трикарбоновых кислот происходит по типу альдольной конденсации из щавелевоуксусной кислоты и ацетилкофермента А (см. 7.3.2).



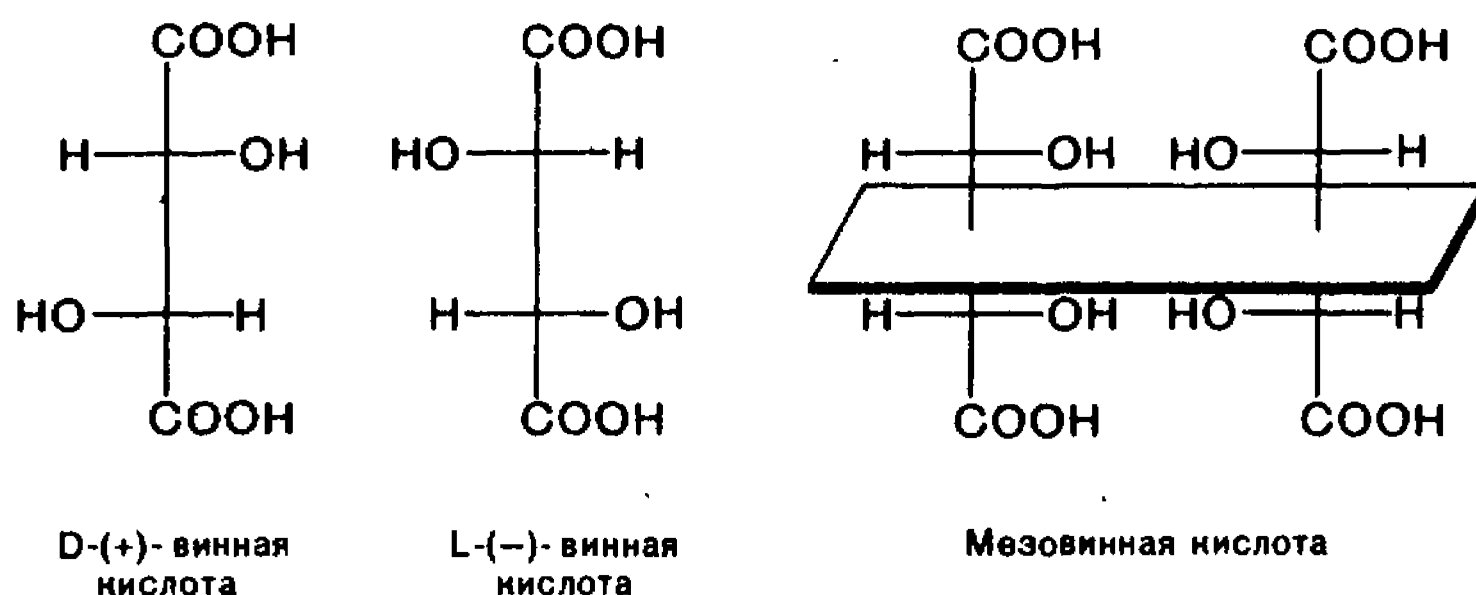
При последующей дегидратации лимонной кислоты как β-гидроксикарбоновой кислоты получается *цис*-аконитовая кислота, которая далее гидратируется с образованием изолимонной кислоты.



Разложение лимонной кислоты при нагревании в присутствии серной кислоты происходит по типу разложения α-гидроксикарбоновых кислот. Получающиеся при этом муравьиная и ацетондикарбоновая кислоты в результате последующих превращений образуют конечные продукты — воду, монооксид углерода, диоксид углерода и ацетон.



Винные HOOC*CH(OH)*CH(OH)COOH (α,α′-дигидроксиянтарные) кислоты содержат два асимметрических атома углерода и поэтому должны были бы существовать в виде четырех стереоизомеров (см. 3.2.5). Известны однако только три: оптические антиподы D-(+)-винная (т. пл. 170 °С, $[\alpha]_D^{20}$ +12°) и L-(—)-винная кислоты (т. пл. 170 °С, $[\alpha]_D^{20}$ — 12°) и их диастереомер — оптически неактивная мезовинная кислота (т. пл. 140 °С).



При отнесении энантиомеров винной кислоты к D- или L-ряду руководствуются «гидроксикислотным ключом», по которому принимается во внимание конфигурация «верхнего» хирального атома углерода.

D-(+)-винная кислота, или обыкновенная винная кислота, в медицине известна под названием виннокаменной кислоты. Она получена К. Шееле (1769) из винного камня — осадка, выпадающего при брожении виноградного сока.

D-(+)-винная кислота содержится во многих растениях, в частности винограде, рябине. Соли винной кислоты называют тартратами. Кислая калиевая соль трудно растворима в воде. Она осаждается в винных бочках в виде так называемого винного камня. При нейтрализации этой соли гидроксидом натрия образуется смешанная калиево-натриевая соль винной кислоты — сегнетова соль. При действии на сегнетову соль гидроксида меди(II) в щелочной среде получают жидкость Фелинга — реактив для обнаружения альдегидов (см. 8.1 и 12.1.5).

L-(—)-винная кислота имеет одинаковые свойства с D-(+)-винной кислотой, но противоположные знак вращения и

форму кристаллов. Таким образом, D-(+)- и L-(−)-винные кислоты представляют собой пару энантиомеров (см. 3.2.4).

Виноградная кислота (т. пл. 205 °С) образуется при смешении равных количеств право- и левовращающей винных кислот. Она не обладает оптической активностью, отличается по физическим свойствам от энантиомеров и представляет собой рацемат (см. 3.2.6). Виноградная кислота образуется при продолжительном нагревании с водой любой из оптически активных винных кислот. Если такое нагревание проводить в присутствии щелочи, то получается мезовинная кислота.

Мезовинная кислота — типичный пример молекулы, содержащей центры хиральности, но в целом являющейся ахиральной из-за наличия плоскости симметрии. Мезовинная кислота не обладает оптической активностью; она представляет собой как бы «внутренний» рацемат: два идентичных центра хиральности имеют различные конфигурации.

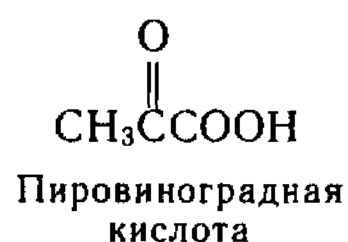
Действительно, два стереоизомера, которые должны были бы составить вторую пару энантиомеров винных кислот, оказываются идентичными: их проекционные формулы совпадают при разрешенном повороте одной из них на 180° в плоскости бумаги и соответствуют одному и тому же соединению — мезовинной кислоте (мезоформе винной кислоты). Это объясняется тем, что оба центра хиральности в молекуле винной кислоты имеют одинаковый набор заместителей, за счет чего у молекулы в целом появляется плоскость симметрии. В свою очередь это ведет к снижению числа реально существующих стереоизомеров по сравнению с расчетным.

9.3.7. Оксокислоты

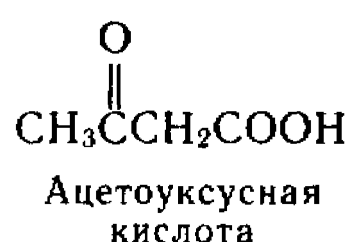
● Оксокислотами называют соединения, содержащие одновременно карбоксильную и альдегидную (или кетонную) группы.

В соответствии с этим различают альдегидокислоты и кетонокислоты.

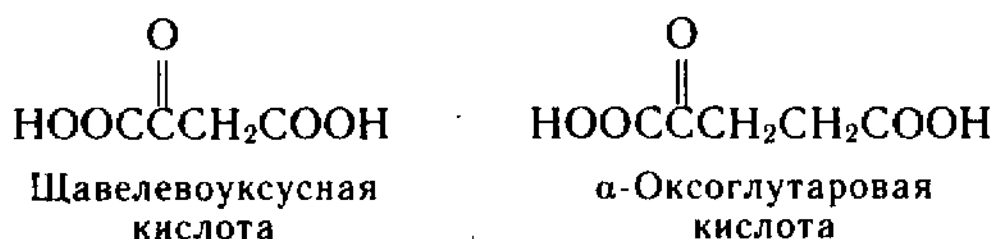
Простейшей альдегидокислотой является глиоксиловая кислота HOOC—CHO. Она содержится в недозрелых фруктах, но по мере созревания ее количество уменьшается. Глиоксиловая кислота обычно существует в виде гидрата HOOC——CH(OH)$_2$. Электроноакцепторная карбоксильная группа в глиоксиловой кислоте, подобно трихлорметильной группе хлораля (см. 7.2), создает значительный дефицит электронной плотности на соседнем атоме углерода, в результате чего две гидроксильные группы при нем удерживаются достаточно прочно. Важную роль в биохимических процессах играют следующие кетонокислоты.



Пировиноградная кислота

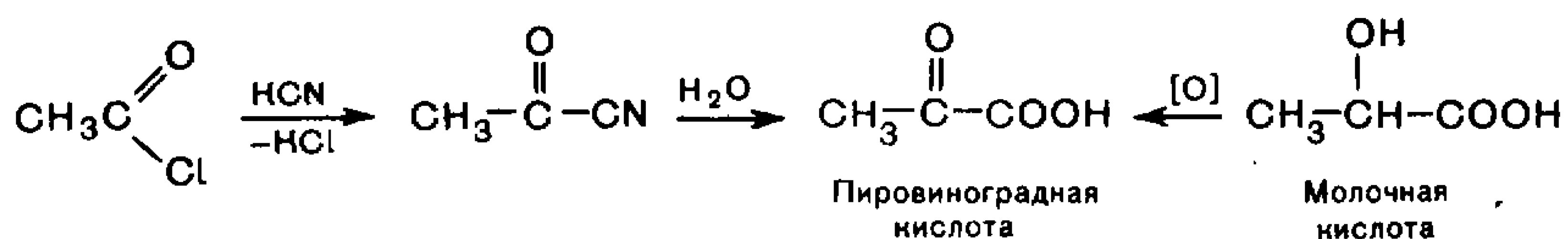


Ацетоуксусная кислота



Пировиноградная, щавелевоуксусная и α-оксоглутаровая кислоты участвуют в цикле трикарбоновых кислот. Ацетоуксусная кислота относится к β-кетонокислотам. При переаминировании α-кетонокислоты образуют соответствующие α-аминокислоты (см. 11.1.5).

Пировиноградная кислота $CH_3C(O)COOH$ (т. пл. 14 °С, т. кип. 165 °С) — одно из центральных соединений в цикле трикарбоновых кислот. Она является также одним из промежуточных продуктов при *молочнокислом* и *спиртовом брожении* углеводов. Может быть получена при взаимодействии ацетилхлорида с цианидом калия с последующим гидролизом образующегося кетононитрила или путем окисления молочной кислоты.



Своим названием пировиноградная кислота обязана тому, что впервые была выделена при пиролизе виноградной кислоты. Ее соли называют пируватами. Восстановление пировиноградной кислоты в молочную описано ранее (см. 9.3.6).

Пировиноградная кислота легко декарбоксилируется при нагревании с разбавленной и декарбонилируется — с концентрированной серной кислотой.



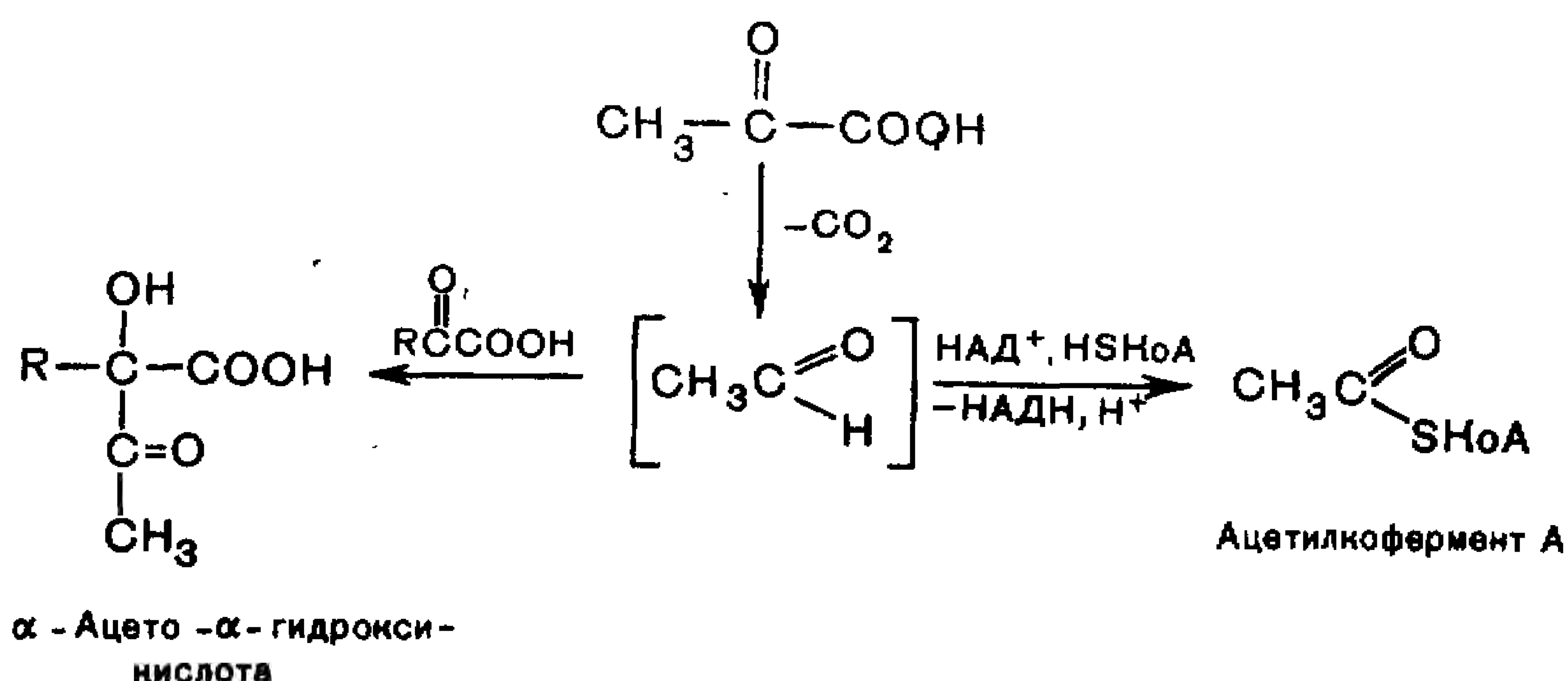
При окислении пировиноградная кислота превращается в уксусную кислоту и диоксид углерода.



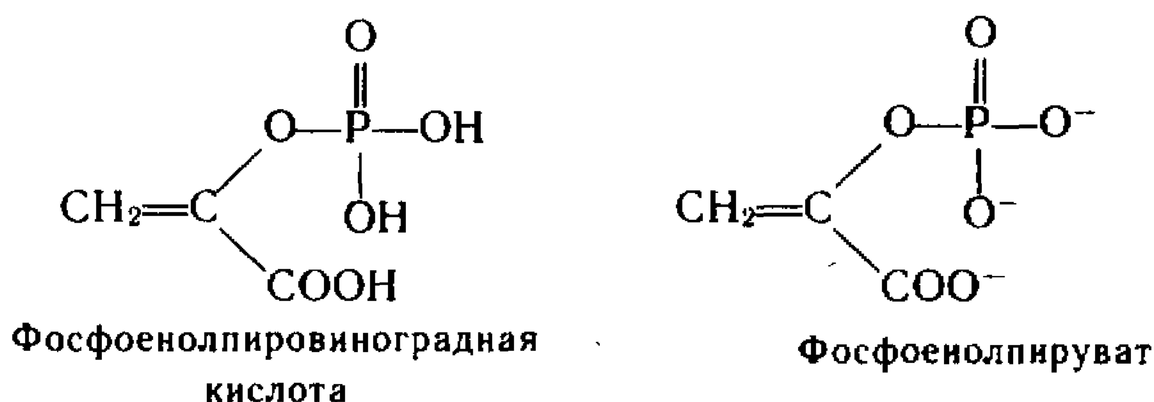
$$CH_3{-}CO{-}COOH \xrightarrow{[O]} CH_3COOH + CO_2$$

Декарбоксилирование пировиноградной кислоты in vivo протекает в присутствии фермента *декарбоксилазы* и соответствующего кофермента. Получающийся при этом ацетальдегид, не теряя связи с коферментом («активный ацетальдегид»), может присоединяться к α-кетонокислотам, образуя α-ацето-α-гидрокси-

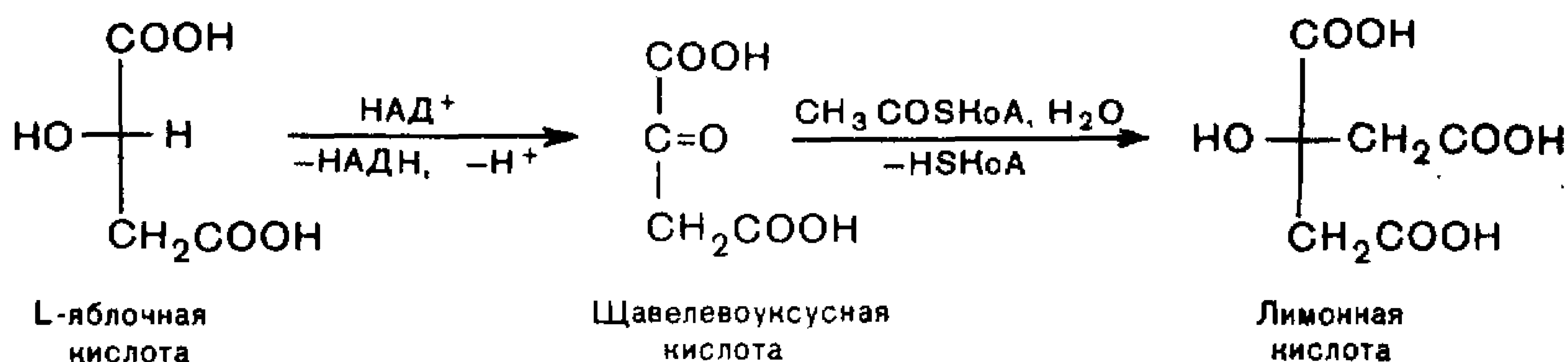
кислоты, предшественники некоторых α-аминокислот, или окисляться в присутствии кофермента А в ацетилкофермент А.



Пировиноградная кислота сильнее уксусной и способна к енолизации. Важное ее производное — ф о с ф о е н о л п и р о в и н о г р а д н а я кислота (фосфат енольной формы пировиноградной кислоты). В организме анион этой кислоты — ф о с ф о е н о л п и р у в а т — образуется в процессе гликолиза и служит предшественником пирувата.



Щ а в е л е в о у к с у с н а я кислота $HOOCC(O)CH_2COOH$ одновременно относится к α- и β-кетонокислотам. Она образуется в цикле трикарбоновых кислот при окислении яблочной кислоты.

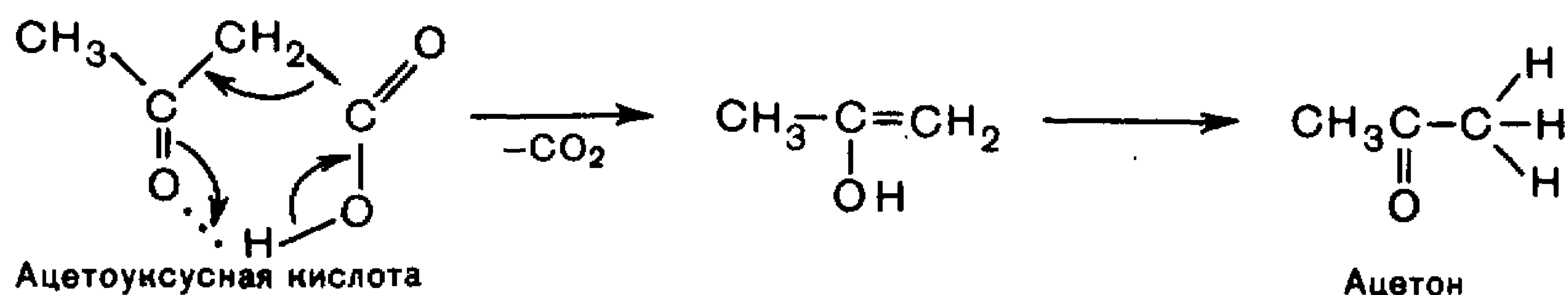


Далее щавелевоуксусная кислота при конденсации с ацетилкоферментом А превращается в лимонную кислоту (см. 9.3.6).

α-О к с о г л у т а р о в а я кислота $HOOCC(O)CH_2COOH$

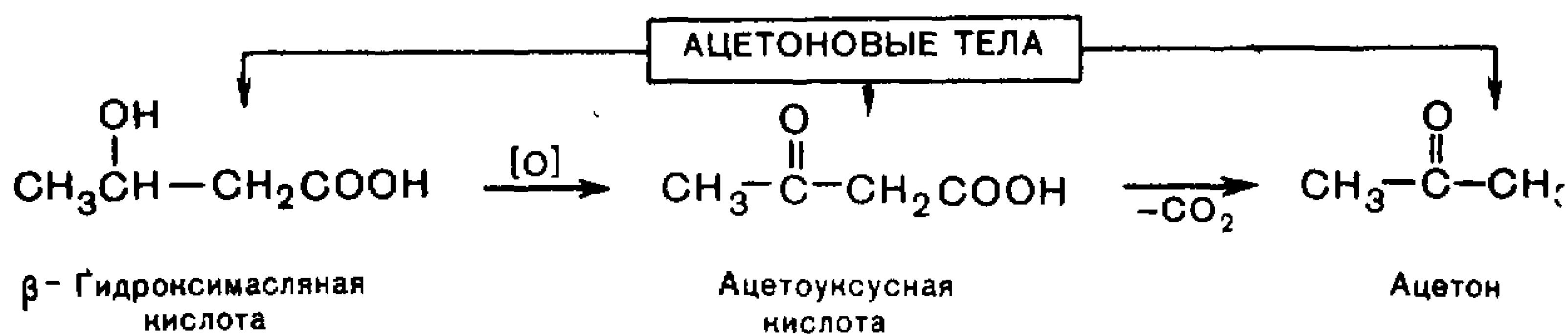
(т. пл. 110 °С) может быть отнесена к α- и γ-кетонокислотам. Она участвует в цикле трикарбоновых кислот и служит предшественником важных аминокислот — глутаминовой и через нее γ-аминомасляной.

Ацетоуксусная кислота $CH_3C(O)CH_2COOH$ — пример β-кетонокислоты. В свободном состоянии представляет сиропообразную жидкость, уже при комнатной температуре медленно выделяющую диоксид углерода. Получающийся при этом ацетон образуется первоначально в енольной форме.



Подобное декарбоксилирование — общее свойство β-кетонокислот.

Ацетоуксусная кислота образуется in vivo в процессе метаболизма высших жирных кислот и как продукт окисления β-гидроксимасляной кислоты наряду с продуктами ее превращений накапливается в организме у больных сахарным диабетом (так называемые «ацетоновые» или «кетоновые» тела).



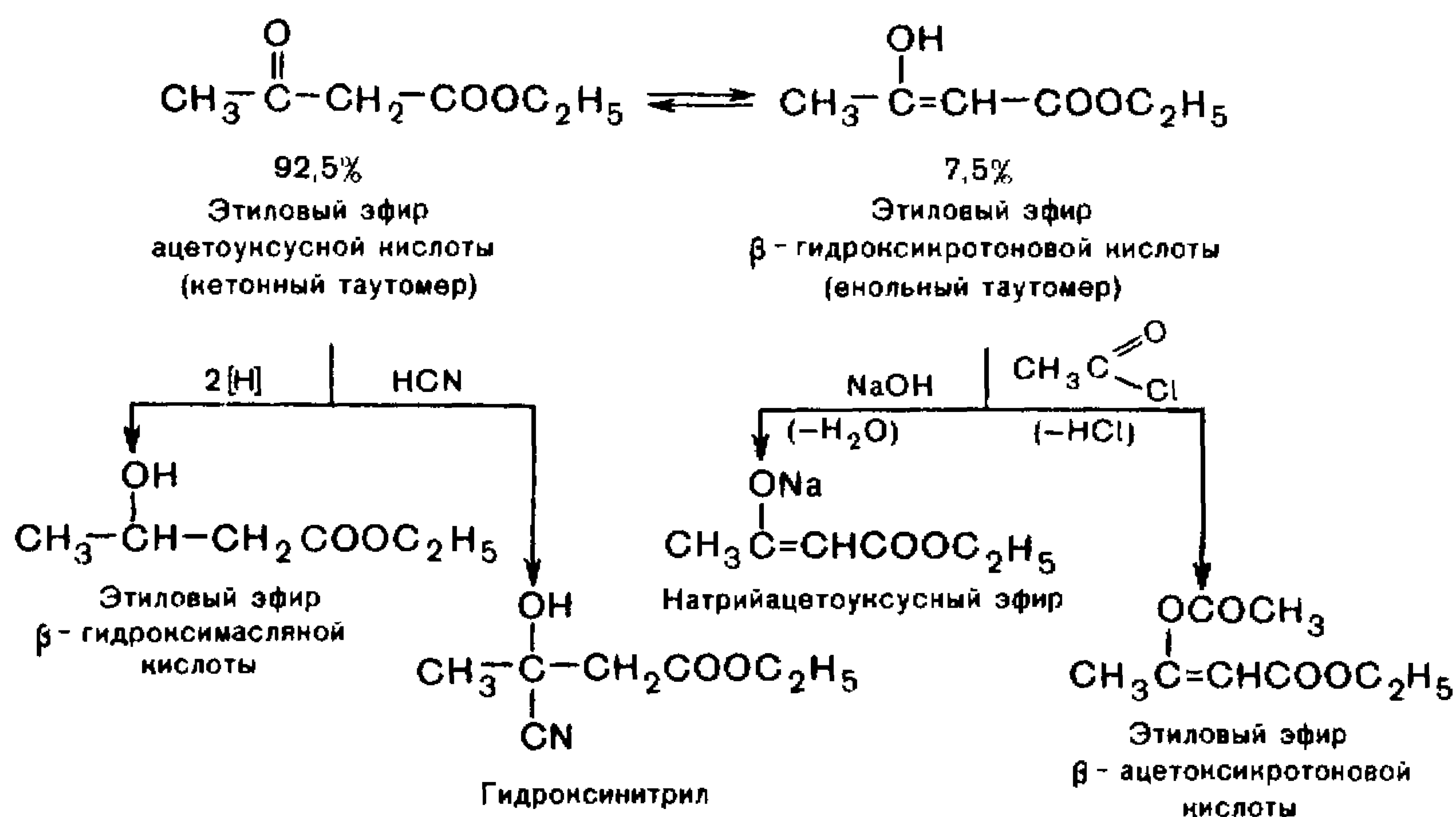
Большое теоретическое значение в связи с вопросами таутомерии и двойственной реакционной способности имеет этиловый эфир ацетоуксусной кислоты $CH_3C(O)CH_2COOC_2H_5$, так называемый ацетоуксусный эфир.

Ацетоуксусный эфир — бесцветная жидкость (т. кип. 181 °С) с приятным фруктовым запахом. Впервые синтезирован более 100 лет назад, и его строение долгое время было предметом острых дискуссий. Основная трудность заключалась в том, что в результате его химических превращений получались два ряда производных — ацетоуксусной и β-гидроксикротоновой кислот, т. е. ацетоуксусный эфир оказался веществом, проявляющим двойственную реакционную способность.

В соответствии со строением ацетоуксусного эфира (вещества, имеющего кетонную группу) протекают реакции присоединения циановодородной кислоты и восстановления. Однако под

действием натрия, гидроксида натрия или при ацилировании в определенных условиях образуются производные β-гидроксикротоновой кислоты, т. е. соединения с енольной группой.

Специальные исследования показали, что ацетоуксусный эфир представляет смесь двух изомеров — кетона (92,5 %) и енола (7,5 %), находящихся в таутомерном равновесии. Это еще один пример кето-енольной таутомерии, описанной ранее на примере ацетилацетона (см. 9.2.1).



При действии на ацетоуксусный эфир какого-либо реагента в реакцию вступает один из таутомеров. Поскольку второй таутомер за счет равновесия восполняет убыль реагирующего таутомера, то таутомерная смесь реагирует в данном направлении как одно целое.

Скорость установления таутомерного равновесия может быть оценена на основании изучения взаимодействия ацетоуксусного эфира с бромом в присутствии хлорида железа(III). Ацетоуксусный эфир как енол дает с хлоридом железа характерное фиолетовое окрашивание. Если к этому окрашенному раствору прибавить по каплям бром, то енольный таутомер, присоединяя бром по двойной связи, переходит в бромпроизводное и окраска исчезает. Однако через некоторое время окраска вновь появляется, так как нарушенное равновесие восстанавливается и кетонный таутомер частично переходит в енольную форму. Опыт можно повторить несколько раз, пока все взятое количество ацетоуксусного эфира не прореагирует с бромом.

Ацетоуксусный эфир широко применяется в органическом синтезе как исходное вещество для получения кетонов, карбоновых кислот, гетерофункциональных соединений, в том числе производных гетероциклов, представляющих интерес в качестве лекарственных средств.



9.4. ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЛА КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Неразрывная связь химии и медицины отчетливо проявляется в области создания и использования лекарственных средств. Еще в XVI в. основатель ятрохимии Парацельс утверждал, что «настоящая цель химии заключается не в изготовлении золота, а в приготовлении лекарств». С давних времен эмпирическим путем происходил отбор биологически активных органических соединений, и появление ряда лекарственных средств часто было обязано случаю. В настоящее время все синтезируемые соединения обязательно должны проходить испытания на биологическую активность (биологический скрининг). Это важно для выявления общих закономерностей взаимосвязи структуры соединений с их биологической активностью. Проблема структура — свойство служит фундаментом целенаправленного создания эффективных лекарственных средств.

Последние десятилетия характеризуются появлением множества новых лекарственных средств и препаратов. Вместе с тем большое значение продолжают сохранять некоторые группы известных ранее лекарственных средств, в частности таких, структурную основу которых составляет бензольное ядро.

Сам бензол может быть причиной острых и хронических отравлений. Он оказывает раздражающее действие на кожу, пары его в большой концентрации вызывают возбуждение, расстройство дыхания.

Монофункциональные производные бензола в большинстве случаев также обладают выраженными токсическими свойствами. Фенол, анилин, галогенопроизводные ароматического ряда служат исходными или промежуточными продуктами крупнотоннажной химической промышленности. В связи с этим необходимо учитывать их токсическое действие.

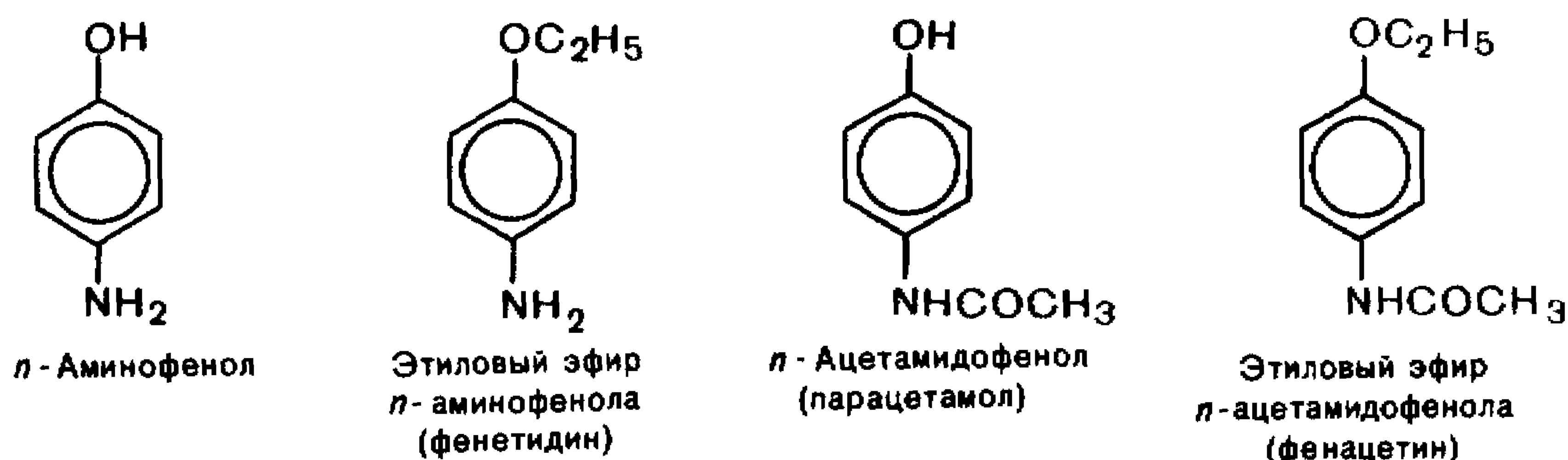
Среди монофункциональных производных бензола особое место занимает производное с карбоксильной группой — бензойная кислота, — применяемая в медицине в виде натриевой соли (натрия бензоат) как отхаркивающее средство.

Бензойная кислота в свободном виде встречается в некоторых смолах и бальзамах, а также клюкве, бруснике, но чаще содержится в связанном виде, например, в виде N-бензоильного производного аминоуксусной кислоты $C_6H_5CONHCH_2COOH$, называемого гиппуровой кислотой. Гиппуровая кислота образуется в печени из бензойной и аминоуксусной (глицин) кислот и выводится с мочой. В клинической практике по количеству гиппуровой кислоты в моче больных (после приема бензоата натрия) судят об эффективности обезвреживающей функции печени.

п-Аминофенол и его производные. Как гетерофункциональное соединение *п*-аминофенол образует производные по каждой

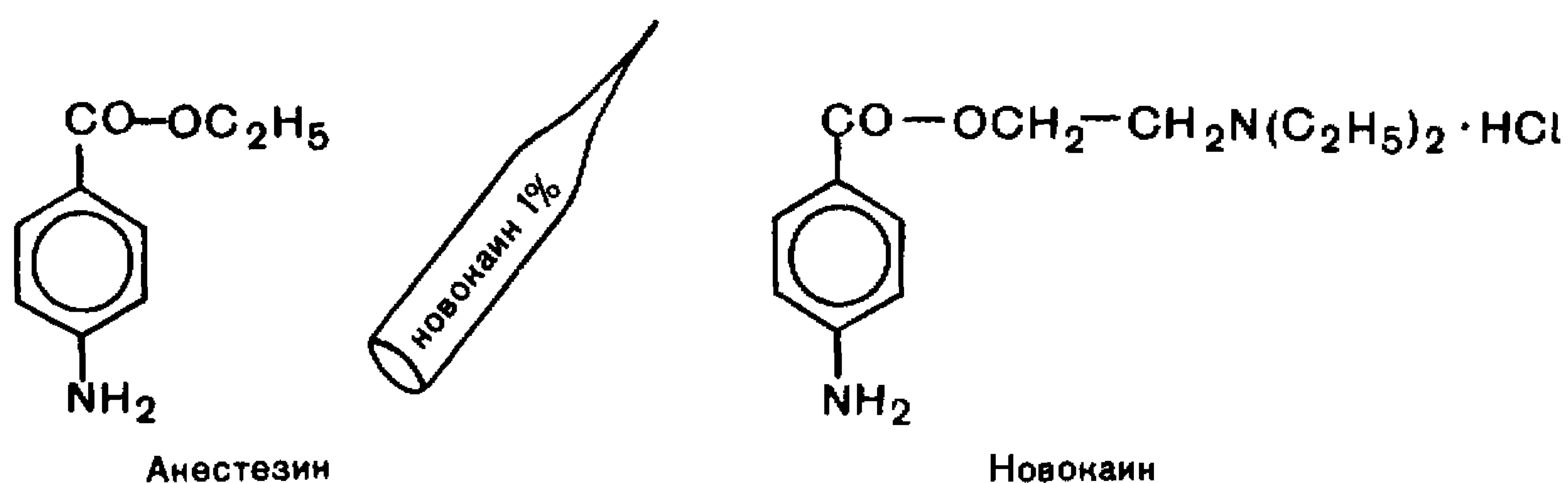
функциональной группе в отдельности и одновременно по двум функциональным группам. *п*-Аминофенол ядовит. Интерес для медицины представляют его производные — парацетамол и фенацетин, оказывающие анальгетическое (обезболивающее) и жаропонижающее действие.

Парацетамол является N-ацетильным производным *п*-аминофенола. Фенацетин получается при ацетилировании этилового эфира *п*-аминофенола, называемого фенетидином.



п-Аминофенол; Этиловый эфир *п*-аминофенола (фенетидин); *п*-Ацетамидофенол (парацетамол); Этиловый эфир *п*-ацетамидофенола (фенацетин)

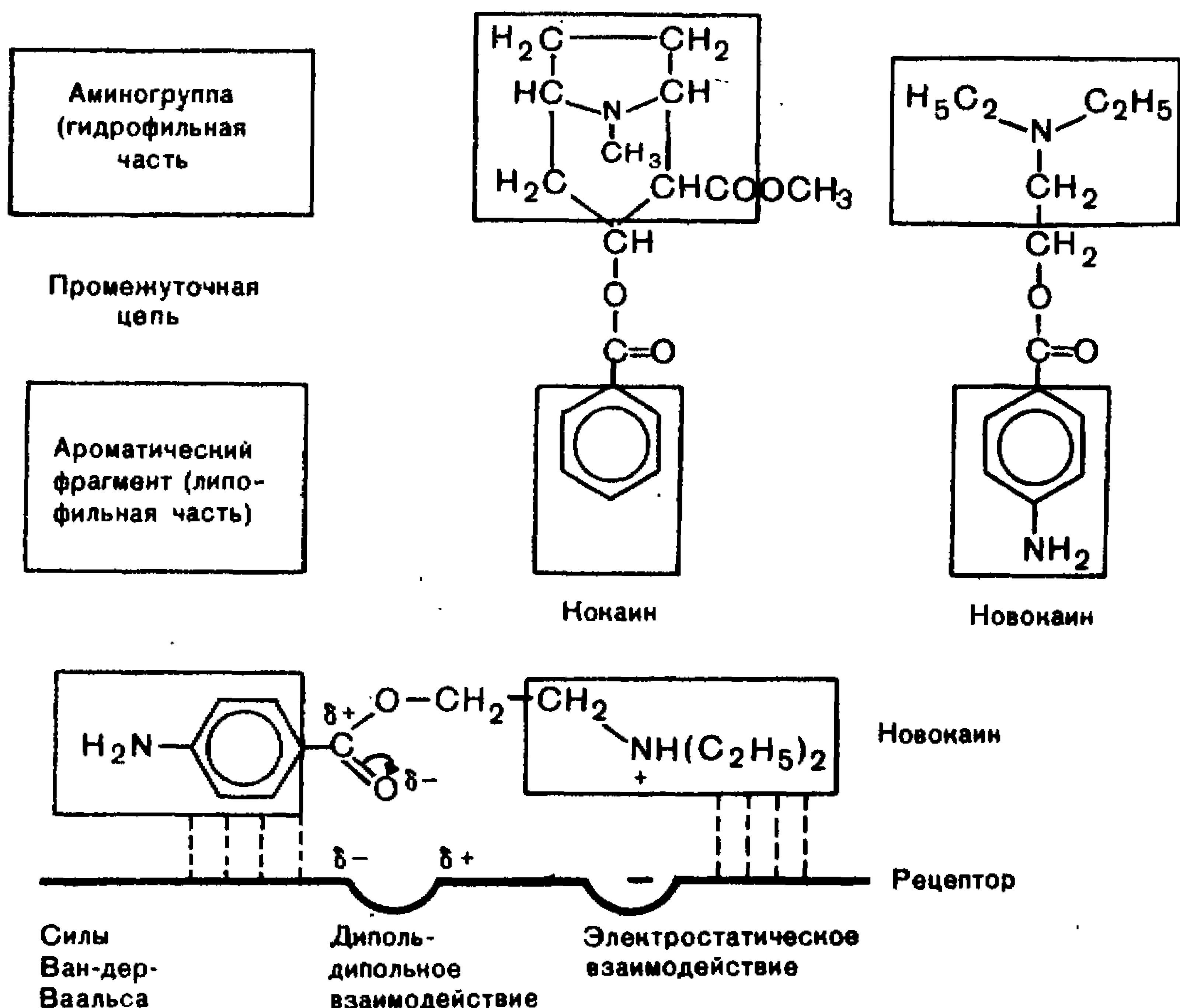
***п*-Аминобензойная кислота (ПАБК) и ее производные.** Эфиры ароматических аминокислот обладают общим свойством — способностью в той или иной степени вызывать местную анестезию, т. е. потерю чувствительности. Особенно заметно это свойство выражено у *пара*-производных. В медицине используют анестезин (этиловый эфир ПАБК) и новокаин (β-диэтиламиноэтиловый эфир ПАБК). Новокаин применяют в виде соли (гидрохлорида), что связано с необходимостью повышения его растворимости в воде.



Анестезин; Новокаин

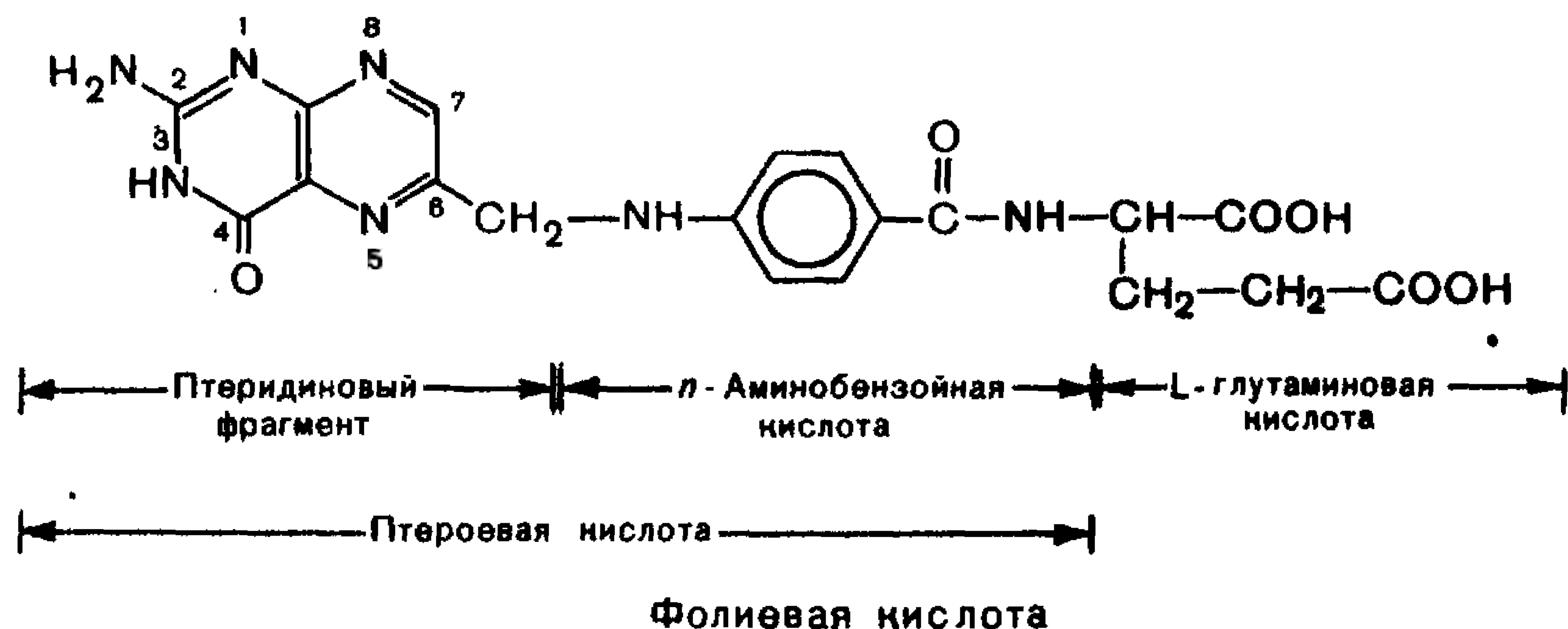
Анестезин и новокаин несколько уступают по силе анестезирующего действия кокаину (см. 10.6), широко употреблявшемуся ранее в медицинской практике. Однако замена кокаина на новокаин имела особо важное значение в связи с выведением из практики вещества, при хроническом применении которого развивается лекарственная зависимость (кокаинизм).

Новокаин в основе своей структуры имеет те же фрагменты, что и кокаин. «План» построения молекул этих соединений и схему взаимодействия с рецептором клетки можно представить следующим образом.



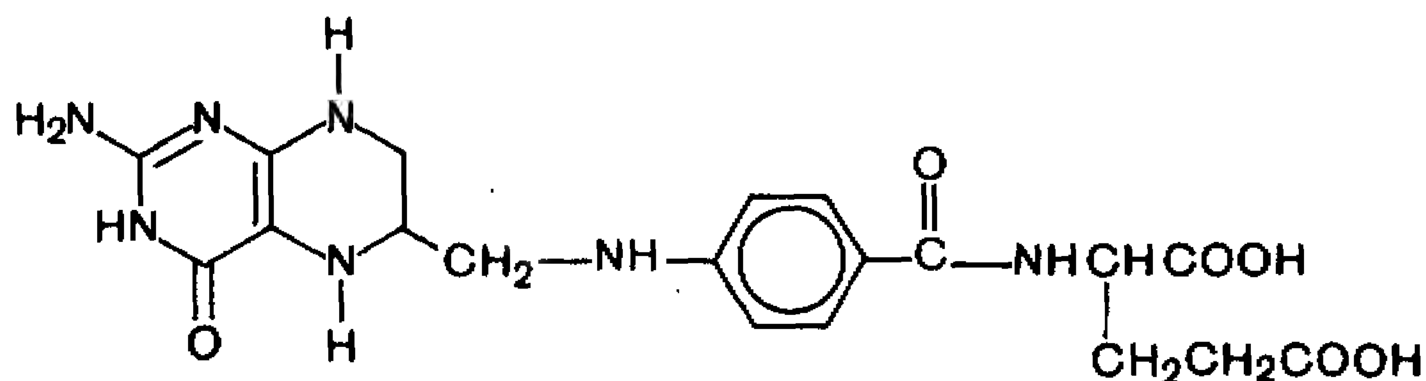
п-Аминобензойная кислота является фактором роста микроорганизмов и участвует в синтезе фолиевой кислоты, при недостатке или отсутствии которой микроорганизмы погибают. Название кислоты связано с выделением ее из листьев шпината (от лат. folium — лист). Фолиевая кислота играет важную роль в метаболизме нуклеиновых кислот и белков; в организме человека не синтезируется.

Фолиевая кислота (витамин B_c) включает три структурных фрагмента — ядро птеридина (см. 10.5), *п*-аминобензойную и L-глутаминовую кислоты (см. 11.1.1, табл. 11.1). Обе функциональные группы *п*-аминобензойной кислоты участвуют в образовании связей с двумя другими компонентами.



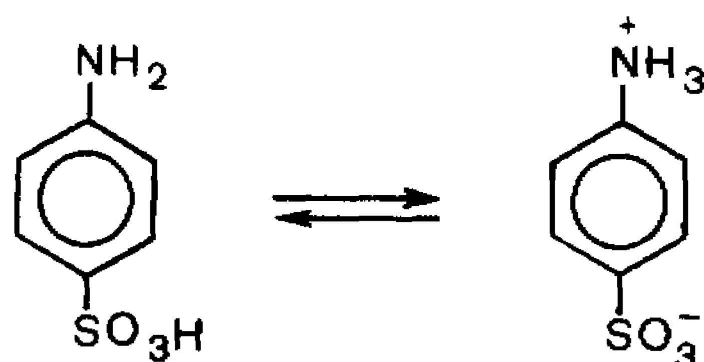
Фолиевая кислота

Важную роль в организме выполняет тетрагидрофолиевая (фолиновая) кислота. Она является коферментом, переносящим одноуглеродные фрагменты, например формильную, гидроксильную группы.



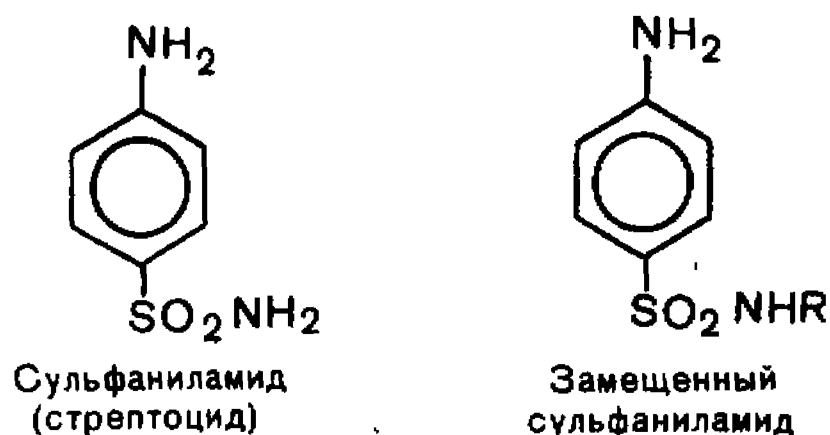
Тетрагидрофолиевая (фолиновая) кислота

Сульфаниловая кислота и ее производные. Сульфаниловая кислота (*п*-аминобензолсульфокислота) легко получается при сульфировании анилина, существует в виде диполярного иона.



Амид сульфаниловой кислоты (сульфаниламид), известный под названием стрептоцид, является родоначальником группы лекарственных средств, обладающих антибактериальной активностью и называемых сульфаниламидами (сульфонамидами).

Впервые сульфаниламид был синтезирован в 1908 г. и широко использовался в качестве промежуточного соединения в производстве красителей. Антибактериальная активность его была обнаружена лишь в 1935 г.

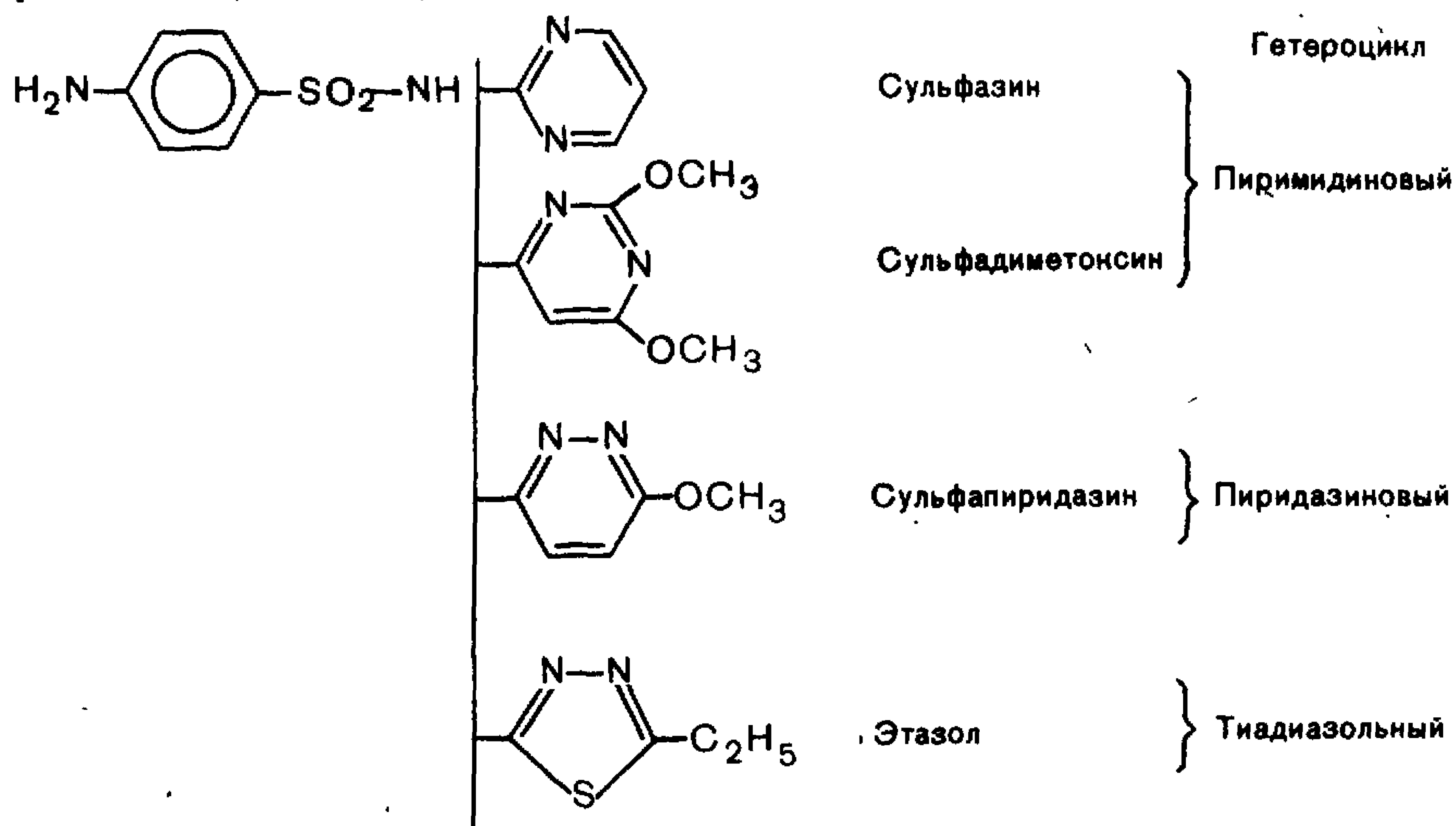


Сульфаниламид (стрептоцид) — Замещенный сульфаниламид

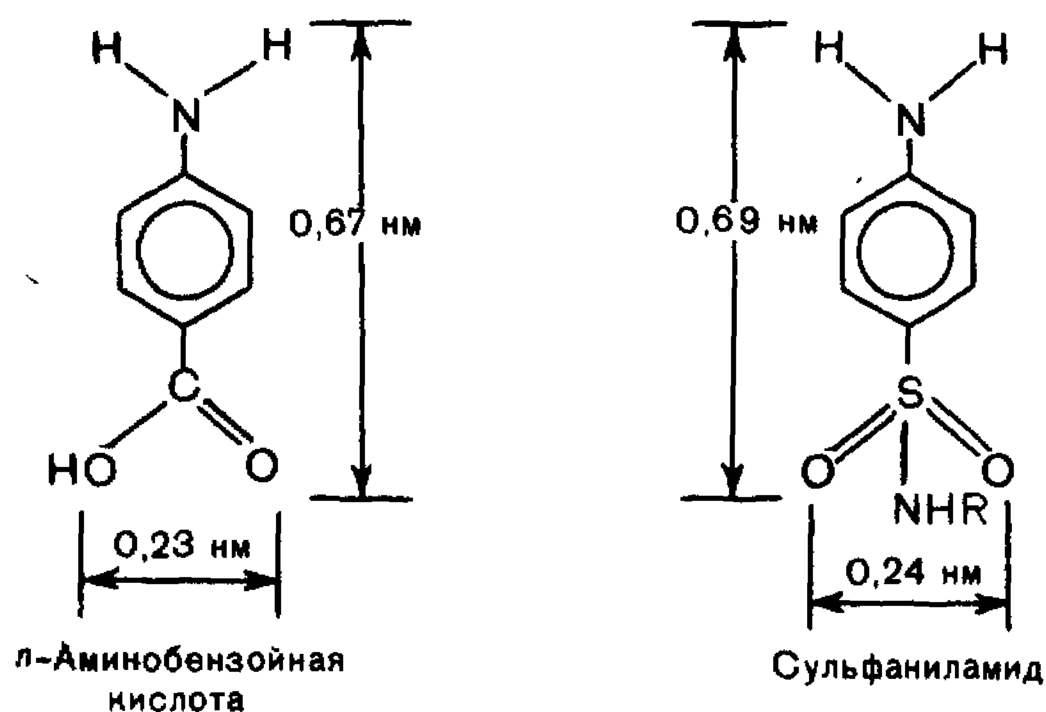
Все сульфаниламиды обязательно содержат сульфамидную (сульфонамидную) группу $—SO_2NH_2$. Замена ее на другие группы приводит к потере антибактериальной активности. Уста-

новлено, что аминогруппа в *пара*-положении всегда должна оставаться незамещенной, а в бензольное кольцо нельзя вводить дополнительные заместители, так как они снижают антибактериальную активность соединения.

В поисках более эффективных антибактериальных средств было синтезировано свыше 5000 производных сульфаниламида. Однако лишь некоторые из них нашли практическое применение. Наибольшую активность проявляют те производные, у которых радикал R имеет гетероциклическую природу. Многие сульфаниламиды содержат пиримидиновый, пиридазиновый и другие гетероциклы (см. 10.4).



Антибактериальное действие сульфаниламидов основано на том, что они являются антиметаболитами по отношению к *п*-аминобензойной кислоте, участвующей в биосинтезе фолиевой кислоты в микроорганизмах. Амид сульфаниловой кислоты имеет структурное сходство с *п*-аминобензойной кислотой.

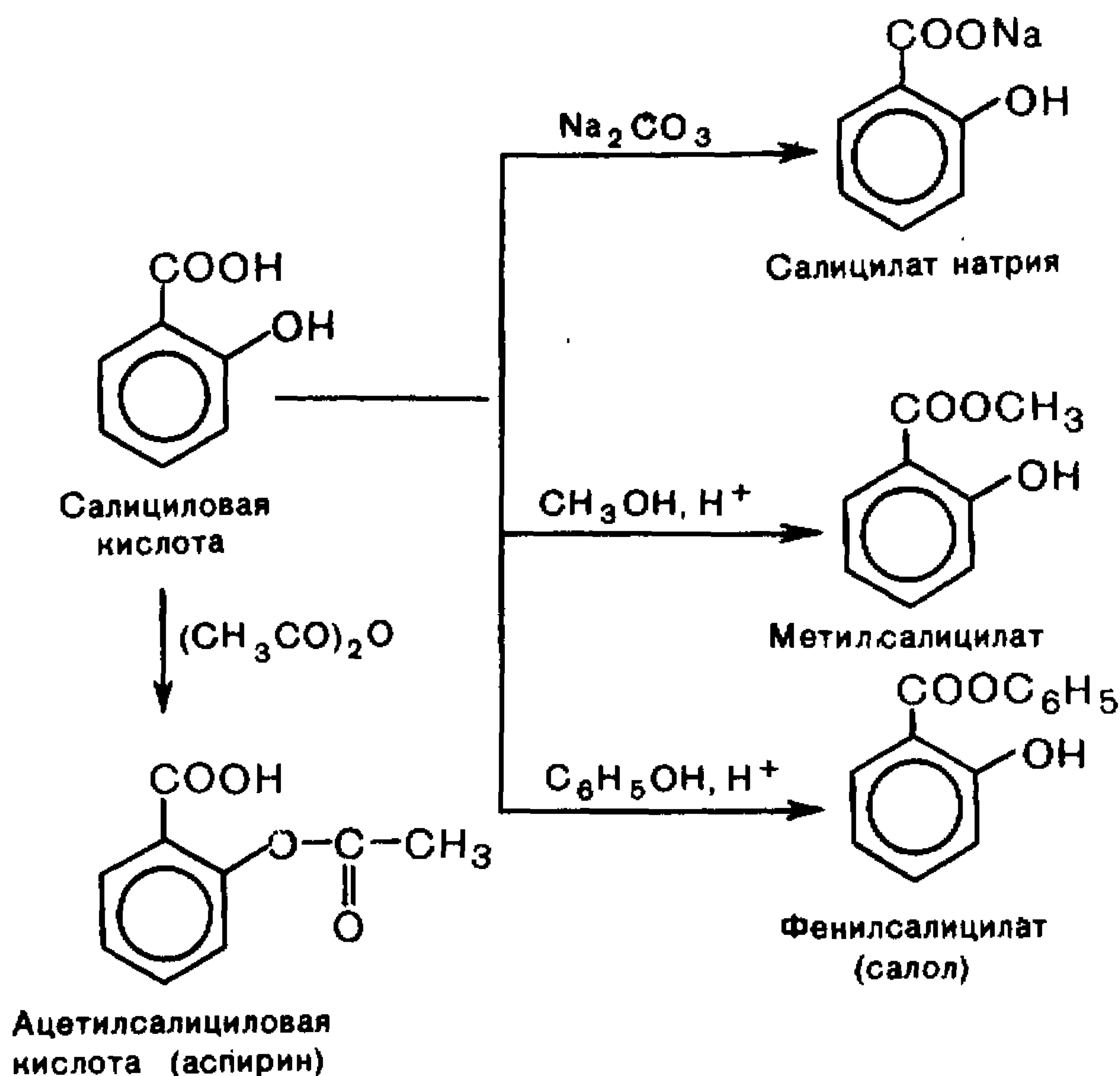


При наличии в бактериальной среде сульфаниламидов они конкурируют с *п*-аминобензойной кислотой на стадии образования птероевой кислоты и связываются с птеридиновым фрагментом. Наличие сульфамидной группы препятствует дальнейшему взаимодействию с глутаминовой кислотой, и биосинтез фолиевой кислоты прекращается, что ведет к гибели бактерий. Избирательность антибактериального действия сульфаниламидов основана на том, что фолиевая кислота в человеческом организме не синтезируется. Таким образом, сульфаниламиды блокируют метаболические реакции, существенные для определенных бактерий (пневмококки, стрептококки и др.), и в то же время не влияют на организм человека.

Салициловая кислота и ее производные. Салициловая кислота относится к группе фенолокислот. Как *о*-гидроксибензойная кислота она легко декарбоксилируется при нагревании с образованием фенола.

Салициловая кислота растворима в воде, дает интенсивное окрашивание с хлоридом железа(III) (качественное обнаружение фенольной гидроксильной группы). Она оказывает антиревматическое, жаропонижающее и антигрибковое действие, но как сильная кислота (pK_a 2,98) вызывает раздражение пищеварительного тракта и поэтому применяется только наружно. Внутрь применяют ее производные — соли или эфиры.

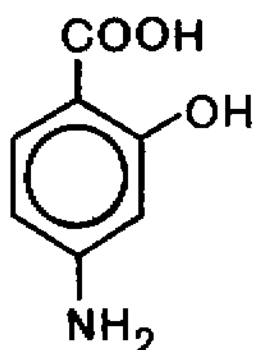
Салициловая кислота способна образовывать производные по каждой функциональной группе. Практическое значение имеют салицилат натрия, сложные эфиры по COOH-группе (метилсалицилат, фенилсалицилат) и OH-группе — ацетилсалициловая кислота (аспирин).



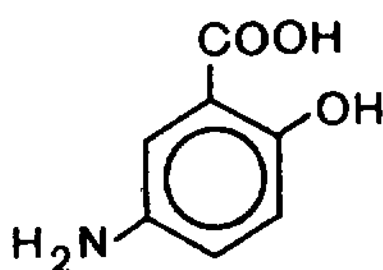
Перечисленные производные (кроме салола) оказывают анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Метилсалицилат из-за раздражающего действия используется наружно в составе мазей. Салол применяется как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях и примечателен тем, что в кислой среде желудка не гидролизуется, а распадается только в кишечнике, поэтому используется также в качестве материала для защитных оболочек некоторых лекарственных средств, которые не стабильны в кислой среде желудка.

Салициловая кислота впервые была получена путем окисления салицилового альдегида, содержащегося в растении таволге (род Spireae). Отсюда и ее первоначальное название — спировая кислота, с которым связано название аспирин (начальная буква «а» обозначает ацетил). Ацетилсалициловая кислота в природе не найдена.

Из других производных салициловой кислоты большое значение имеет *п*-аминосалициловая кислота (ПАСК) как противотуберкулезное средство. ПАСК является антагонистом *п*-аминобензойной кислоты, необходимой для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов. Другие изомеры таким действием не обладают. *м*-Аминосалициловая кислота является высокотоксичным веществом.



п-Аминосалициловая кислота



5-Амино-2-гидроксибензойная (*м*-аминосалициловая) кислота

▲ Основные понятия и термины

Полифункциональность
Гетерофункциональность
Таутомерия
— кето-енольная
— лактим-лактамная
Элиминирование
Гидратация α, β-ненасыщенных кислот
Хелатообразование
Циклизация
— внутримолекулярная
— межмолекулярная
Декарбоксилирование
— β-оксокислот
— пировиноградной кислоты
— малоновой кислоты

Гидроксикислоты
— молочная
— β-гидроксимасляная
— салициловая
— винные
— лимонная
— яблочная
Лактоны
Аминоспирты
— 2-аминоэтанол (коламин)
— холин
— катехоламины
Ацетоновые (кетоновые) тела
Оксокислоты
— пировиноградная
— ацетоуксусная
— щавелевоуксусная
Сульфаниловая кислота
— сульфаниламиды

Глава 10

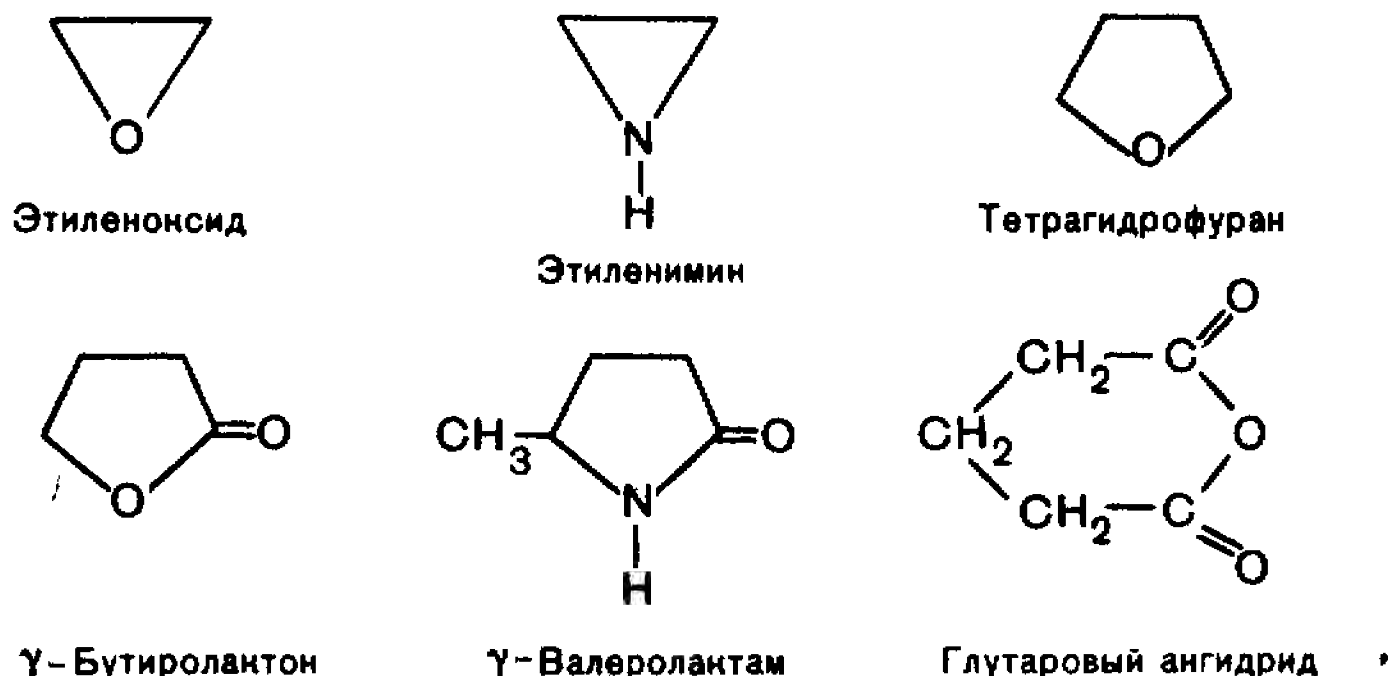
БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

● Гетероциклическими называют циклические органические соединения, в состав цикла которых, помимо атомов углерода, входят один или несколько атомов других элементов (гетероатомов).

Размер цикла может быть различным. Наибольшее распространение в природе имеют пяти- и шестичленные циклы, содержащие в качестве гетероатомов кислород, азот, серу. В таких соединениях валентные углы между атомами в цикле существенно не отличаются от обычных валентных углов sp^3- или sp^2-гибридизованного атома углерода. Причина этого заключается в одинаковой гибридизации атомов C, O, N S и сравнительно небольших объемах указанных гетероатомов, близких к объему группы CH_2. Поэтому замена группировки $—CH_2—$ или $—CH=$ в цикле на такой гетероатом практически не изменяет геометрию молекулы и не сказывается на напряжении цикла (см. 3.2.2).

В зависимости от природы гетероатома различают азот-, кислород- и серусодержащие гетероциклические соединения. Далее их подразделяют по числу гетероатомов, числу звеньев в цикле и другим признакам. В частности, по степени насыщенности все гетероциклические соединения могут быть отнесены к насыщенным, ненасыщенным и ароматическим.

Примерами **насыщенных гетероциклов** служат рассмотренные ранее циклические простые эфиры и имины, лактоны и лактамы, циклические ангидриды.



Этиленоксид — Этиленимин — Тетрагидрофуран

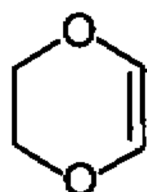
γ-Бутиролактон — γ-Валеролактам — Глутаровый ангидрид

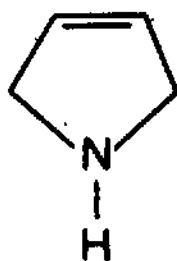
Трехчленные циклы — этиленоксид и этиленимин — напряжены, как и циклопропан. Поэтому в большинстве случаев их реакции протекают с раскрытием цикла (см. 9.3.5). Насыщенные гетероциклы с большим размером цикла по своим свойствам напоминают соответствующие ациклические соединения с гетероатомами.

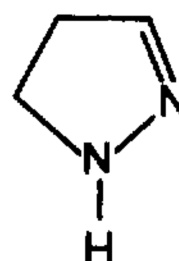
Например, лактоны, как и сложные эфиры, легко подвергаются нуклеофильной атаке, что приводит к раскрытию цикла. Так, с водными растворами гидроксидов щелочных металлов лактоны образуют соли гидроксикислот, с аммиаком и аминами — амиды соответствующих гидроксикислот, с галогеноводородными кислотами — галогенкарбоновые кислоты. Лактамы по сравнению с лактонами гидролизуются труднее (до аминокарбоновых кислот).

Циклические ангидриды легко гидролизуются водой до дикарбоновых кислот, а со спиртами и аминами в мягких условиях образуют моноэфиры и моноамиды.

Ненасыщенные гетероциклы, например 1,4-д и о к с е н, п и р р о л и н (дигидропиррол) и п и р а з о л и н (дигидропиразол), продукты неполного гидрирования пиррола и пиразола соответственно, по свойствам заметно отличаются от их аналогов с открытой цепью. Такие гетероциклические соединения, как правило, неустойчивы.







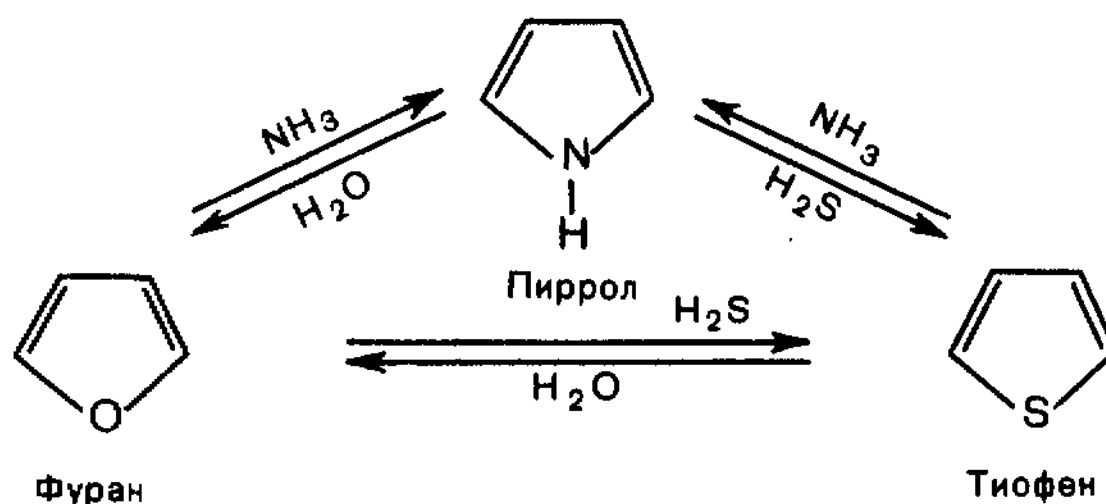
1,4 - Диоксен Пирролин Пиразолин

Ароматические гетероциклы содержат включающую гетероатомы сопряженную систему, удовлетворяющую критериям ароматичности (см. 2.3.2). Для них характерны реакции электрофильного замещения, общие закономерности которых рассмотрены ранее (см. 5.3.3).

Именно ароматические гетероциклические соединения широко распространены в природе и поэтому им уделено основное внимание в данной главе. Наиболее важные гетероциклы, лежащие в основе многих природных физиологически активных веществ и лекарственных средств, приведены на рис. 10.1.

10.1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

В эту группу входят пятичленные ароматические гетероциклы — пиррол, фуран и тиофен. Все три гетероцикла генетически связаны друг с другом. Как показал Ю. К. Юрьев, переходы между ними осуществляются при температуре около 400 °С в присутствии оксида алюминия (катализатор).



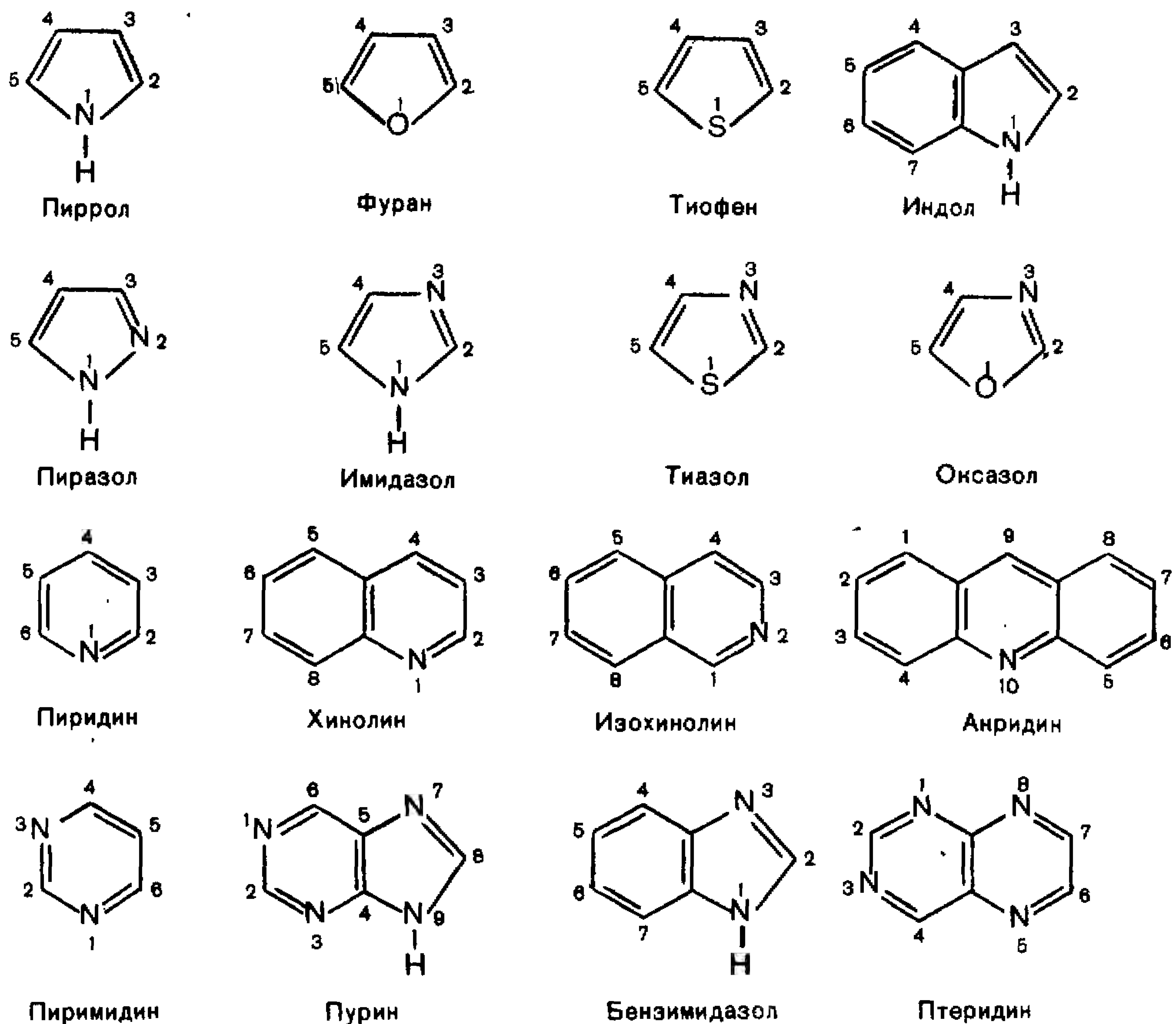
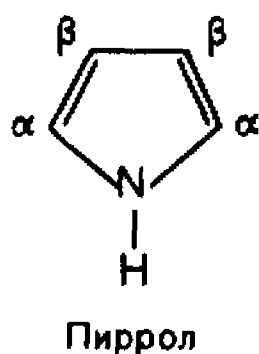


Рис. 10.1. Наиболее важные гетероциклические соединения.

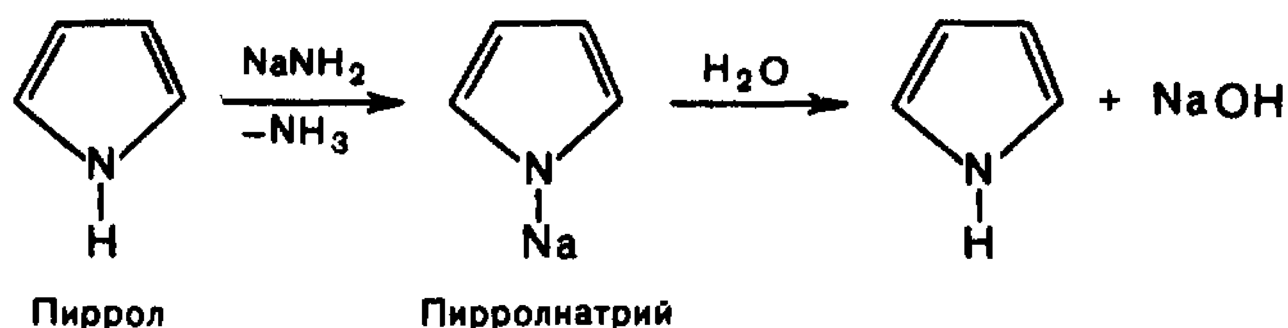
Пиррол, фуран и тиофен относятся к так называемым π-избыточным гетероциклам, т. е. соединениям с повышенной электронной плотностью внутри кольца. Поэтому они обладают повышенной склонностью вступать в реакции электрофильного замещения по сравнению с бензолом и легко окисляются.

Пиррол наиболее важен среди пятичленных ароматических гетероциклов. Это бесцветная жидкость (т. кип. 131 °С), практически не растворимая в воде, быстро темнеющая на воздухе. В пирроле и других гетероциклических соединениях атомы углерода, находящиеся рядом с гетероатомом, обозначают α, а более удаленные — β.



Пиррол

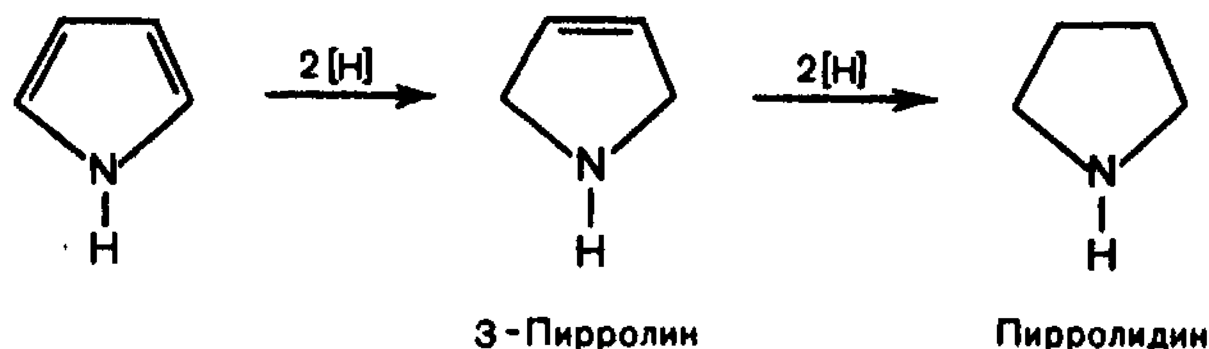
Ароматичность пиррола, как и бензола, обусловлена наличием плоской шестиэлектронной π-системы: по одному электрону от четырех sp^2-гибридизованных атомов углерода и еще два *п*-электрона sp^2-гибридизованного, пиррольного, атома азота (см. 2.3.2). Эта неподеленная пара электронов является частью ароматического секстета и поэтому не проявляет склонности к связыванию протона. В результате пиррол практически лишен оснóвных свойств. Напротив, при взаимодействии с натрием, калием, амидом натрия NH-группа пиррола проявляет кислотный характер. Получающиеся соли — пирролнатрий или пирролкалий — разлагаются водой, образуя исходный пиррол и гидроксид щелочного металла.



Пиррол является *ацидофобным,* т. е. не выдерживающим присутствия кислот, соединением. Обработка пиррола минеральными кислотами приводит к образованию темной густой смолы.

Ацидофобность пиррола учитывается при выборе реагентов для реакций электрофильного замещения, так как большинство электрофильных реагентов представляет собой кислоты или потенциальные кислоты. Обычно электрофильное замещение в пирроле осуществляют, проводя реакции в щелочной среде или используя комплексы электрофильных реагентов с основаниями, такими как пиридин (см. 5.3.3). Наиболее реакционноспособно в пирроле α-положение. Если оно занято, то заместитель вступает в β-положение.

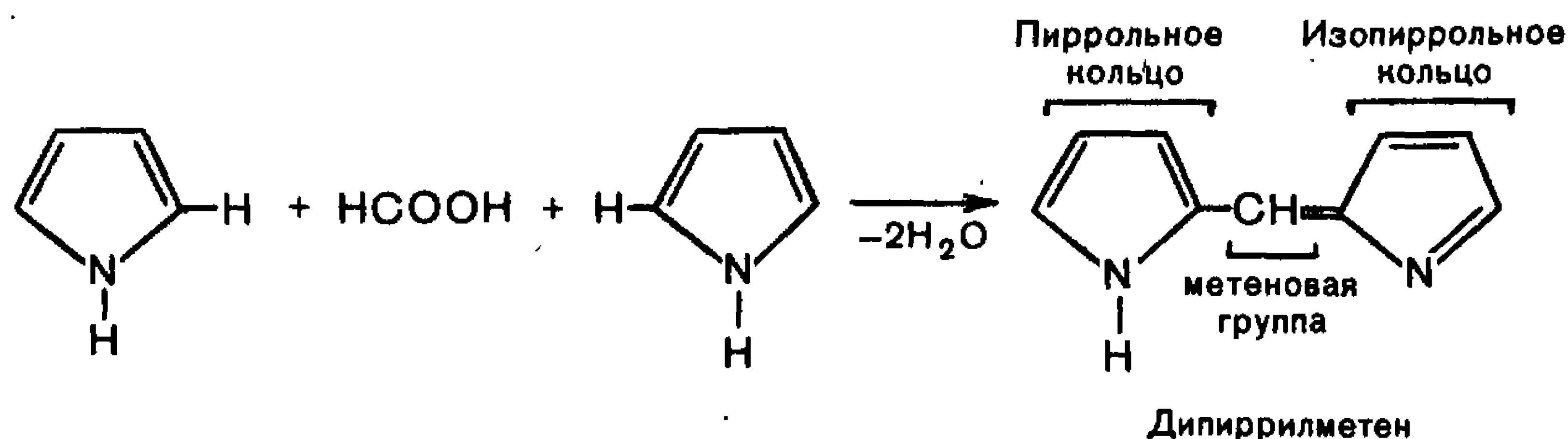
Восстановление пиррола требует применения достаточно сильных восстановителей и протекает ступенчато.



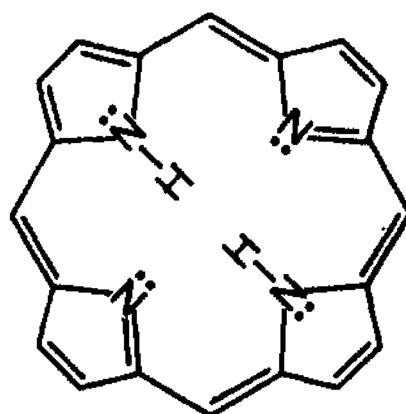
Конечный продукт восстановления пирролидин (циклический вторичный амин) обладает сильноосновными свойствами. Его ядро входит в состав ряда природных соединений, лекарственных средств, некоторых алкалоидов (см. 10.6), α-аминокислот пролина и гидроксипролина (см. 11.1.1), а также производных пирролидона-2 — лактама γ-аминомасляной кислоты (см. 9.3.6).



Тетрапиррольные соединения. Важную группу азотсодержащих природных веществ составляют так называемые тетрапиррольные соединения, т. е. соединения, в состав которых входят четыре пиррольных кольца. Тетрапиррольные соединения содержат два дипиррилметеновых фрагмента, состоящих из двух пиррольных колец, разделенных метеновой =CH— группой, причем одно из пиррольных колец находится в «изоформе». Дипиррилметены образуются in vitro в результате конденсации двух молекул пиррола с муравьиной кислотой.

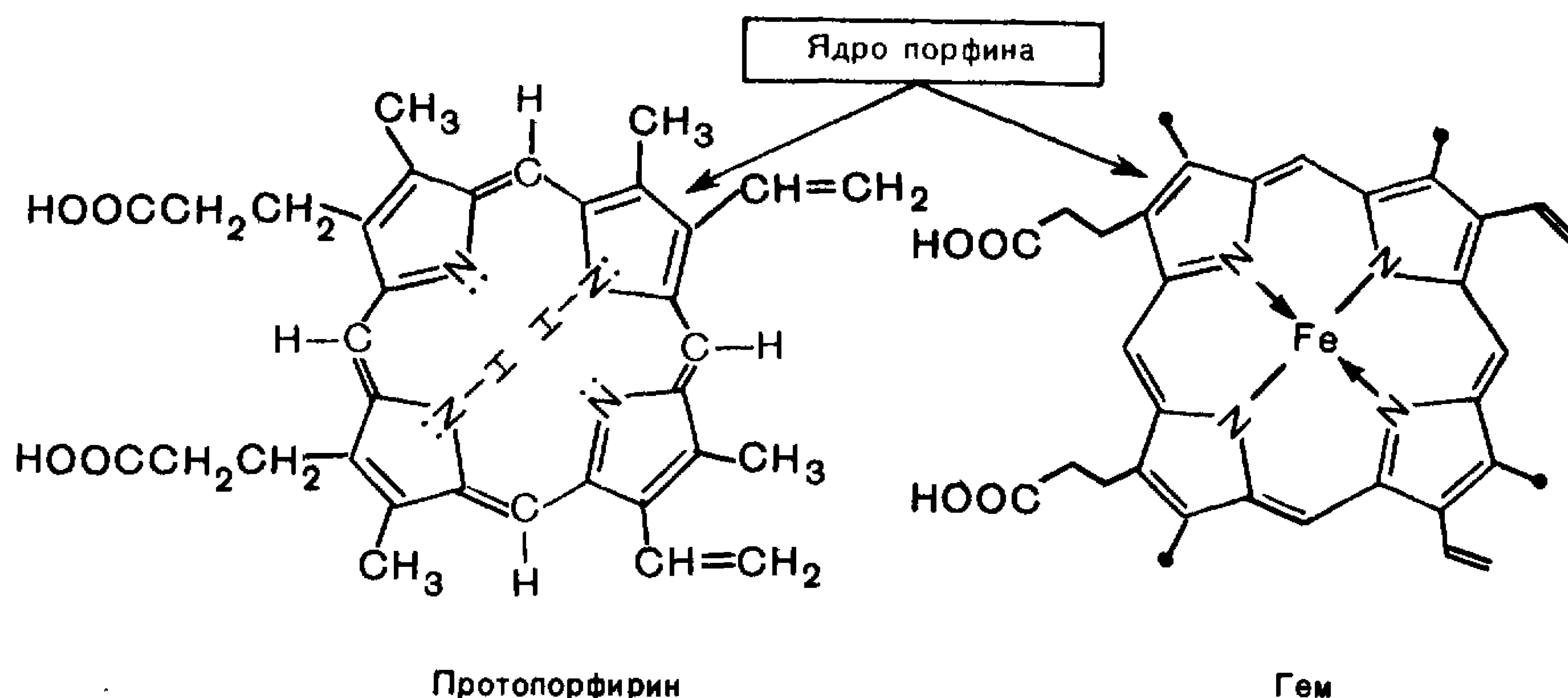


В большинстве тетрапиррольных соединений дипиррилметеновые фрагменты образуют макроциклическое кольцо — п о р ф и н, который является устойчивой ароматической системой. Плоский макроцикл порфина представляет собой сопряженную систему из 26 π-электронов (11 двойных связей и 2 неподеленных пары электронов пиррольных атомов азота). Большая энергия сопряжения (840 кДж/моль) свидетельствует о высокой стабильности порфина.



Порфин

Порфины, частично или полностью замещенные в пиррольных циклах, называются п о р ф и р и н а м и. Часть заместителей в порфиринах содержит кратные связи, способные вступать в сопряжение с ароматической системой макроцикла и тем самым увеличивать область делокализации π-электронного облака. Примером порфирина может служить входящий в состав гемоглобина крови п р о т о п о р ф и р и н, пиррольные ядра которого в качестве заместителей содержат метильные, винильные и β-карбоксиэтильные группы.



Хотя формула протопорфирина записана с обозначением двойных связей, в действительности π-электроны в порфиновом ядре делокализованы и оно имеет симметричную структуру. Два атома водорода NH-связей могут переходить к атомам азота других колец, что сопровождается соответствующим перераспределением двойных связей.

Порфирины в природе находятся в виде комплексов с металлами. Комплекс порфирина с магнием является основой молекулы хлорофилла. Комплекс с железом служит простетической группой гемопротеинов, к которым относятся кислородпереносящие белки, в частности гемоглобин (см. 13.3), цитохромы и некоторые ферменты. Производные порфиринов, содержащие ион двухвалентного железа, называют г е м а м и. Примером может служить п р о т о г е м (чаще называемый гемом) — простетическая группа гемоглобина. Четыре атома азота пиррольных колец в геме образуют плоский квадрат, в центре которого находится железо.

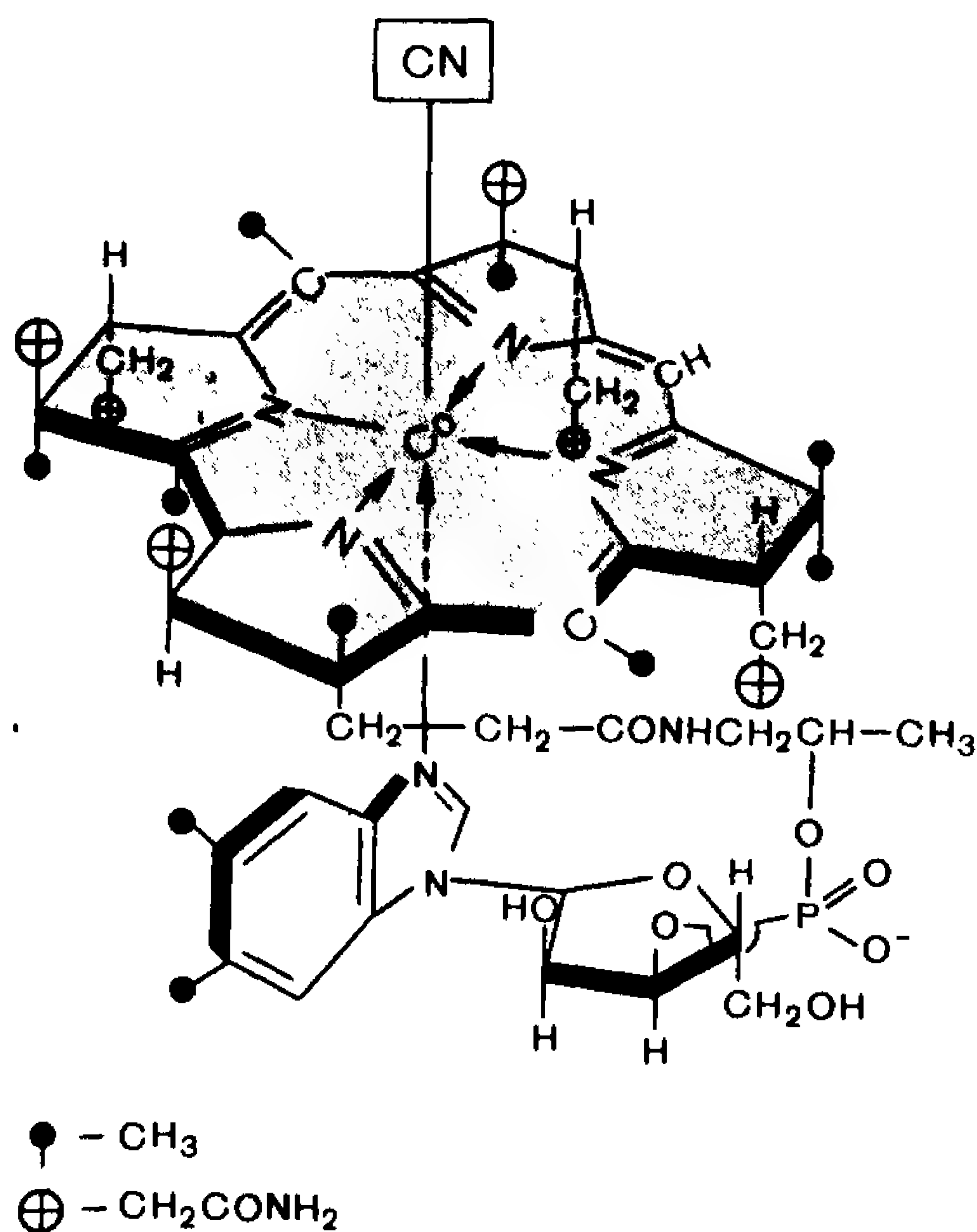


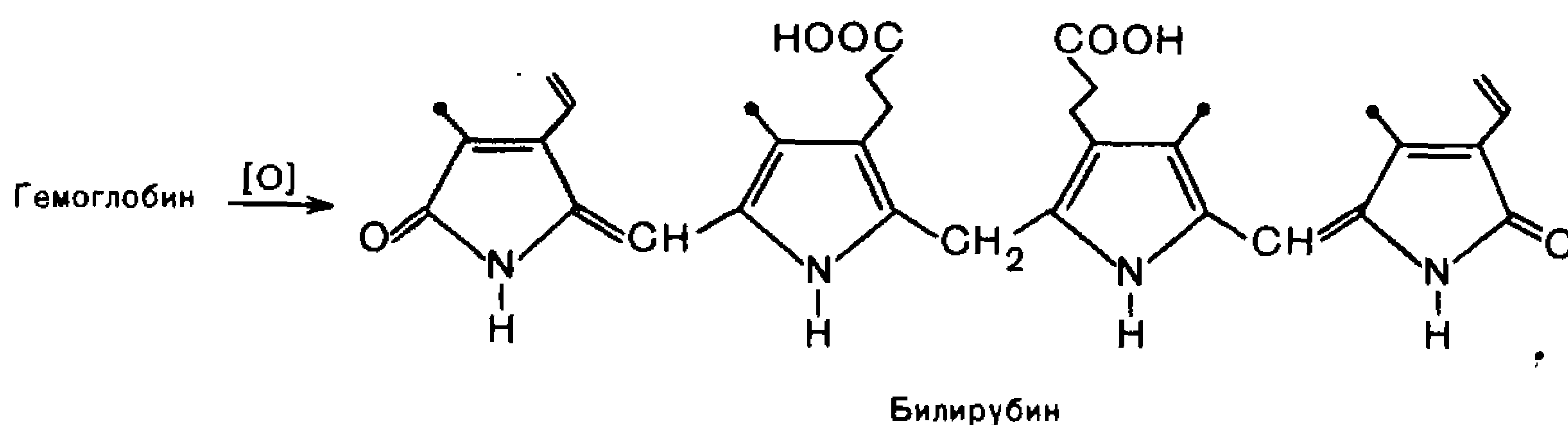
Рис. 10.2. Витамин B_{12}.

Цитохромы выполняют функции переносчиков электронов от окисляемого субстрата к кисло-

роду. В ц и т о х р о м е *c*, строение которого изучено достаточно хорошо, железо, как и в гемоглобине, находится в центре порфиринового кольца, а пятым и шестым лигандами служат атом азота аминокислоты гистидина и атом серы аминокислоты метионина, входящих в состав полипептидной цепи белковой части цитохрома.

В и т а м и н B_{12} (цианкобаламин) близок по структуре порфириновым комплексам металлов. Он необходим для нормального кроветворения. В витамине B_{12} (рис. 10.2) ион кобальта(III) связан с четырьмя лежащими в одной плоскости атомами азота пиррольных ядер, а пятым и шестым лигандами служат цианид-ион и атом азота гетероцикла бензимидазола соответственно.

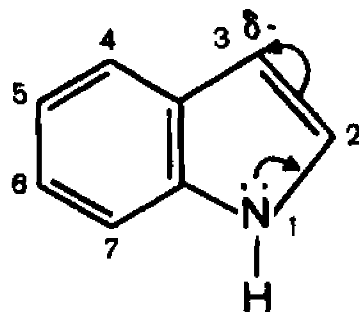
При биологическом окислении гемоглобина и других гемсодержащих белков образуются окрашенные вещества, содержащие линейную тетрапиррольную систему, так называемые б и л и р у б и н о и д ы. Их наиболее важный представитель — б и л и р у б и н — имеет оранжевую окраску.



Билирубин

Билирубин и билирубиноиды являются пигментами желчи, часть которых выделяется с мочой, придавая ей характерный желтый оттенок. При желтухе, в результате чрезмерного разрушения гемсодержащих белков, в крови постепенно накапливаются пигменты желчи, что сопровождается пожелтением кожи.

Индол (бензопиррол) представляет собой конденсированное гетероциклическое соединеиие, в состав которого входят бензольное и пиррольное ядра, имеющие общее сочленение.



Индол

Индол ароматичен. Подобно нафталину, его обобществленная π-система содержит 10 электронов ($4n+2$, где $n=2$). По свойствам индол напоминает пиррол. Он практически не обладает оснóвными свойствами, ацидофобен, в некоторых реакциях ведет себя как слабая NH-кислота, быстро темнеет на воздухе из-за окисления. Активно вступает в реакции электрофильного замещения, причем наиболее реакционноспособным оказывается β-положение (положение 3) пиррольного ядра индола.

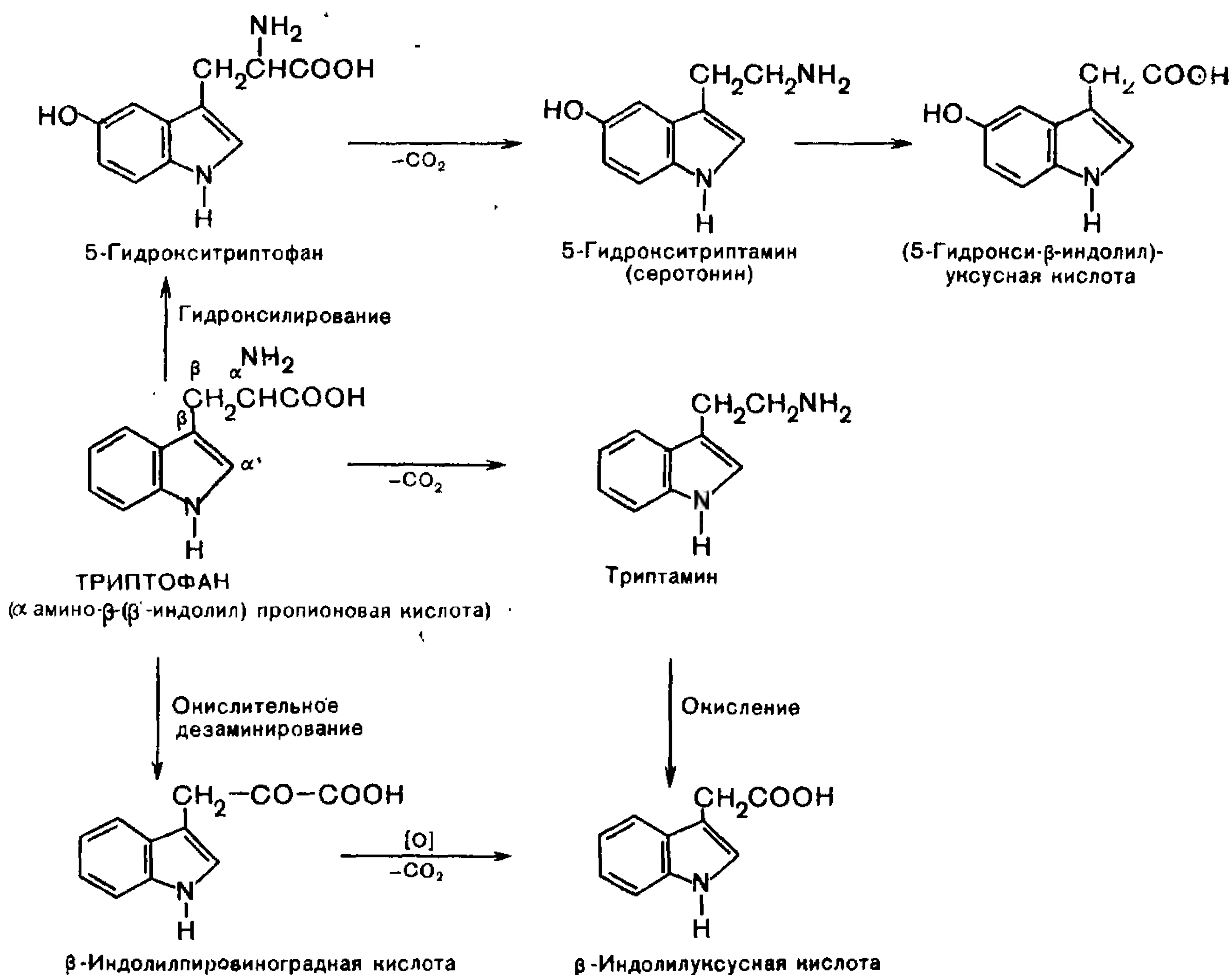


Рис. 10.3. Пути метаболизма триптофана.



Биологически активные производные индола. В первую очередь к ним относятся триптофан и продукты его метаболических превращений.

Триптофан — α-амино-β-(β'-индолил)пропионовая кислота — входит в состав полипептидов растительных и животных организмов. Важным направлением в метаболизме триптофана (рис. 10.3) является гидроксилирование, в результате чего получается 5-гидрокситриптофан, который далее подвергается декарбоксилированию с образованием 5-гидрокситриптамина (серотонина). Серотонин играет заметную роль в процессах жизнедеятельности. Предполагается, что серотонин является одним из нейромедиаторов головного мозга. Нарушение его нормального обмена в организме ведет к шизофрении. В норме серотонин окисляется в (5-гидрокси-β-индолил)уксусную кислоту и выводится с мочой.

Другой путь метаболизма триптофана — превращение его в β-индолилуксусную кислоту — гетероауксин (ИУК) — либо путем окислительного дезаминирования через β-индолилпировиноградную кислоту с последующим декарбоксилированием (главный путь), либо через токсичный биогенный амин — триптамин.

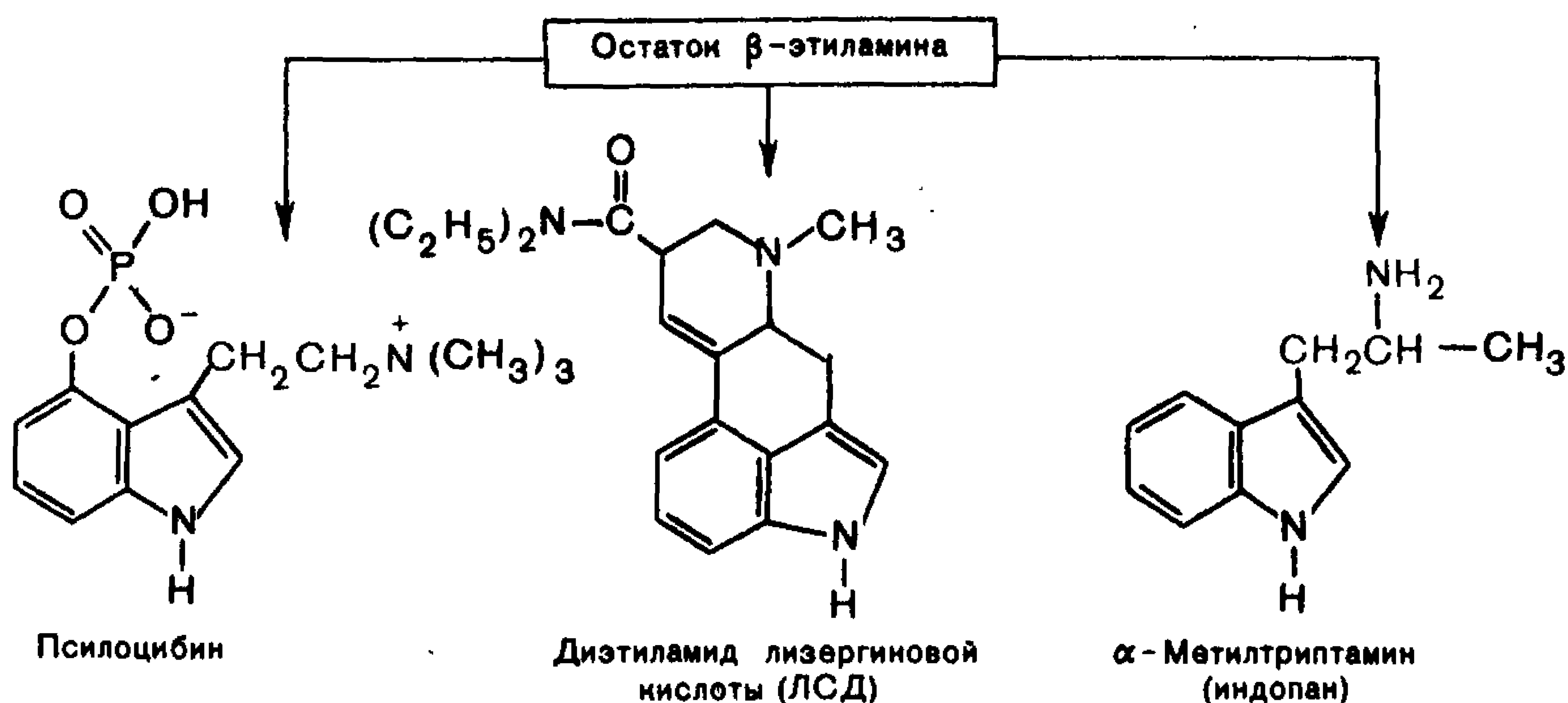
Гетероауксин в растительном мире является гормоном роста и широко применяется в настоящее время в сельском хозяйстве для стимуляции роста растений.

Приведенные на рис. 10.3 превращения не исчерпывают метаболические превращения триптофана. В частности, еще одно важное направление его метаболизма — окислительный распад по связи С-2—С-3, приводящий к *о*-аминофенолу, *о*-аминобензойной кислоте и другим соединениям.

Некоторые низшие растения синтезируют родственные серотонину вещества, при введении которых в организм человека наблюдается резкое нарушение психической деятельности. Так, в грибах Psilocybe aztecorum содержится псилоцибин — вещество, вызывающее зрительные галлюцинации.

Другой галлюциноген, диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), получают из лизергиновой кислоты, выделяемой из спорыньи (спорынья — грибок, поражающий злаковые растения). ЛСД — антагонист серотонина, его применение нарушает концентрацию серотонина в мозге, что и ведет к отклонению от нормального психического состояния.

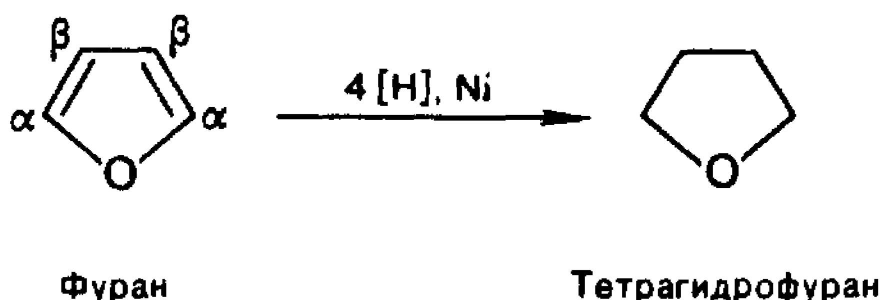
Синтетическое лекарственное средство индольного ряда — α-метилтриптамин (индопан) — соединение, оказывающее антидепрессивное и психоактивирующее действие.



Общим структурным элементом серотонина и других описанных в настоящем разделе психоактивирующих веществ является связанный с ядром индола остаток β-этиламина. Сочетание его с ароматическим ядром характерно для соединений с психоактивирующим действием и ранее встречалось в структуре фенамина (см. 6.4).

Фуран и его производные напоминают соединения пиррольного ряда. Фуран ацидофобен и подобно пирролу при действии минеральных кислот подвергается полимеризации с раскрытием цикла, что сопровождается смолообразованием. При действии подходящих электрофильных реагентов фуран легко вступает в реакции электрофильного замещения — нитруется ацетилнитратом в пиридине и сульфируется пиридинсульфотриоксидом (см. 5.3.3). Заместитель при этом вступает в α-положение. Фуран может присоединять водород в присутствии никелевого катали-

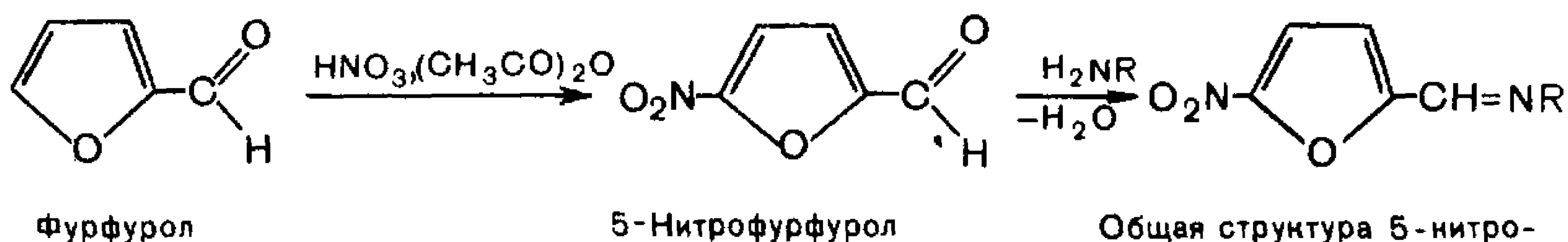
затора с образованием **тетрагидрофурана**. Последний широко используется в качестве растворителя, а также исходного соединения для получения 1,4-дибромбутана, а через него динитрила гександиовой кислоты в производстве нейлона.



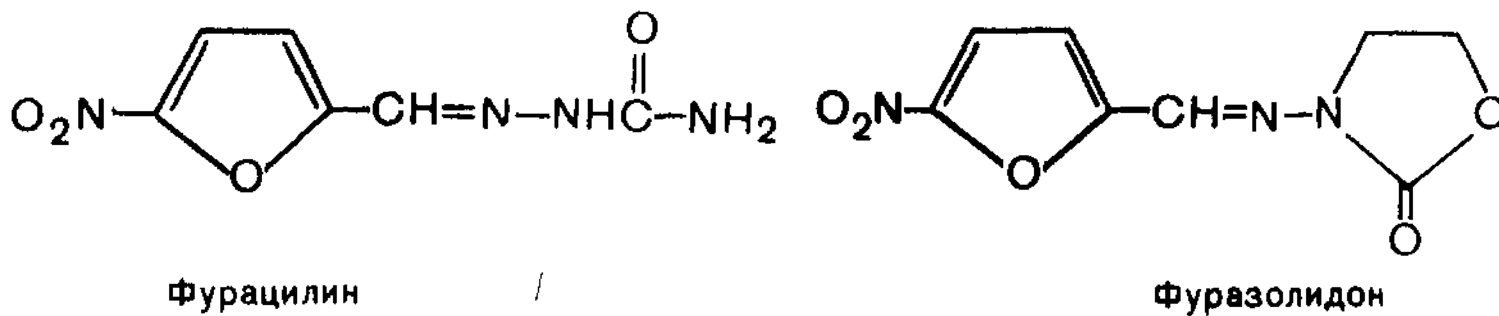


Медико-биологическое значение производных фурана. Фуран-2-карбальдегид, называемый фурфуролом, получается в промышленности в больших количествах путем переработки растительного сырья, содержащего природные полисахариды. Электроноакцепторная альдегидная группа понижает электронную плотность в ядре фурана, что приводит к его заметной стабилизации и позволяет осуществить ряд химических превращений, не затрагивая фурановое кольцо.

Фурфурол по химическим свойствам в значительной степени напоминает бензальдегид. Он легко восстанавливается в соответствующий спирт, легко окисляется, образует основания Шиффа и т. д. Из фурфурола получают 5-нитропроизводные фуранового ряда, обладающие сильными бактерицидными свойствами. Для этого фурфурол нитруют азотной кислотой в присутствии уксусного ангидрида (защищающего альдегидную группу от окисления), а затем, используя реакцию с NH_2-содержащими соединениями, синтезируют соответствующие иминопроизводные (основания Шиффа).



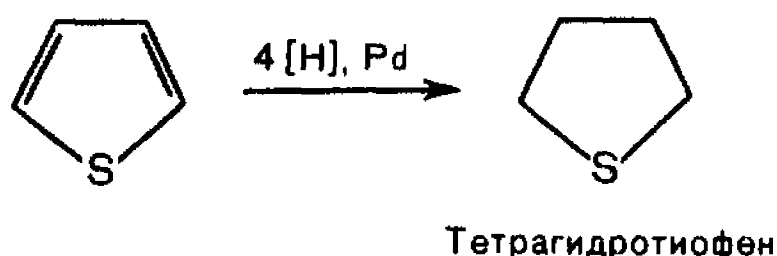
Наиболее часто используемые лекарственные средства этого типа — **фурацилин** и **фуразолидон**. Они эффективны при гнойно-воспалительных процессах, вызываемых микроорганизмами (дизентерии, брюшном тифе и т. д.).



Тиофен из рассматриваемых пятичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом наиболее близок к бензолу по химическим и физическим свойствам (т. кип. тиофена 84 °C, бензола 80 °C). Тиофен содержится в каменноугольной смоле.

В реакциях электрофильного замещения тиофен менее активен, чем пиррол и фуран, и гораздо более стоек к действию минеральных кислот. Так, тиофен сульфируется непосредственно серной кислотой с образованием тиофен-2-сульфокислоты; легко нитруется, давая 2-нитротиофен; ацилируется в присутствии кислот Льюиса, что ведет к получению кетонов тиофенового ряда (α-тиенилкетонов, см. 5.3.3).

Восстановление тиофена в присутствии палладиевого катализатора приводит к тетрагидротиофену.



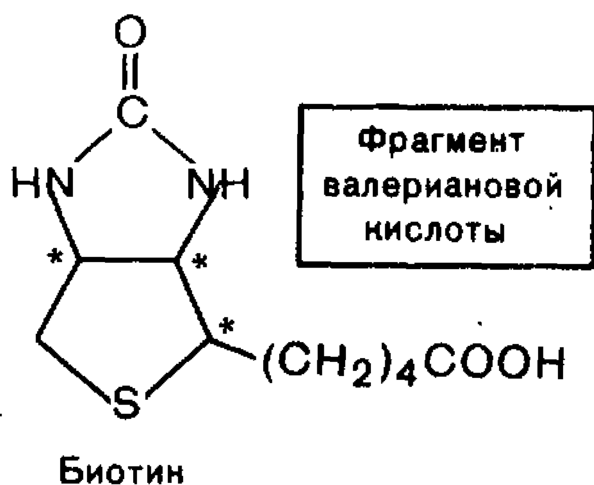
Тетрагидротиофен



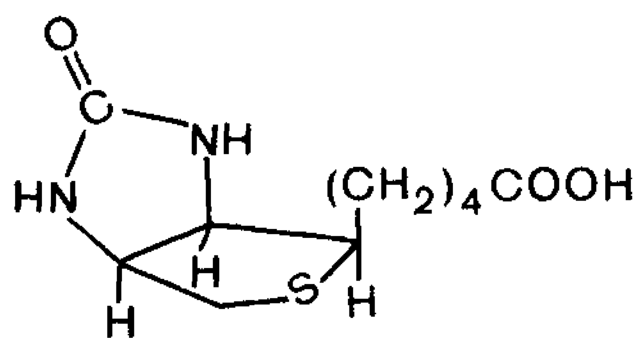
Медико-биологическое значение производных тиофена. Производные тиофена входят в состав ихтиоловой мази, оказывающей противовоспалительное, антисептическое и местное обезболивающее действие.

Производным тетрагидротиофена является биотин (витамин H), отсутствие которого в пище нарушает обмен белков и жиров в организме и ведет к кожным заболеваниям. Молекула биотина представляет собой бициклическую систему, в которой тетрагидротиофеновое кольцо, содержащее фрагмент валериановой кислоты, конденсировано с мочевиной.

Остаток мочевины



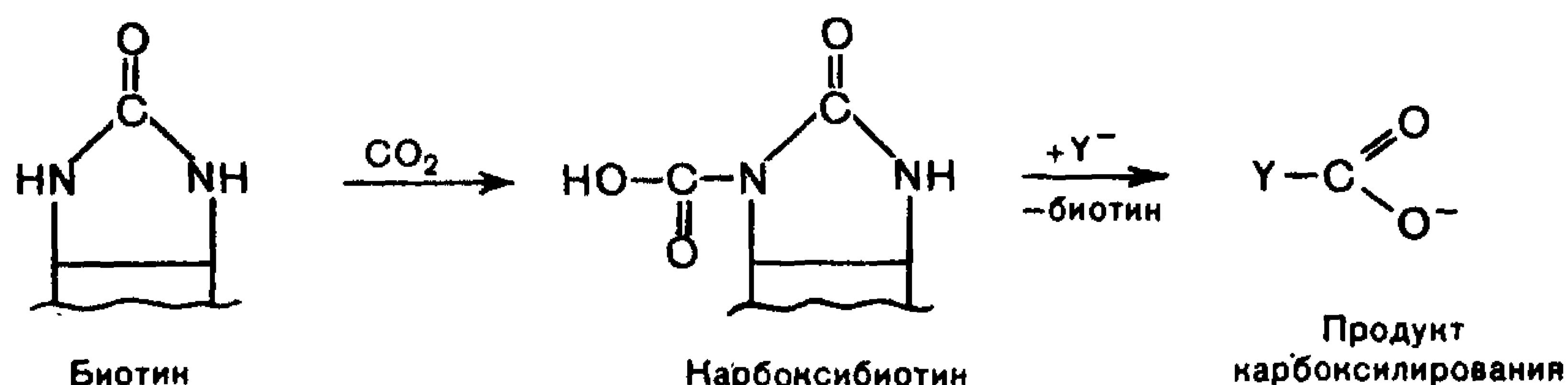
Биотин



Пространственная конфигурация биотина

В молекуле биотина три центра хиральности, поэтому для него возможно существование восьми стереоизомеров, причем биологическую активность проявляет только один из них — обнаруженный в природе (+)-биотин, в котором все три атома водорода, связанные с хиральными центрами, находятся в *цис*-положении относительно друг друга.

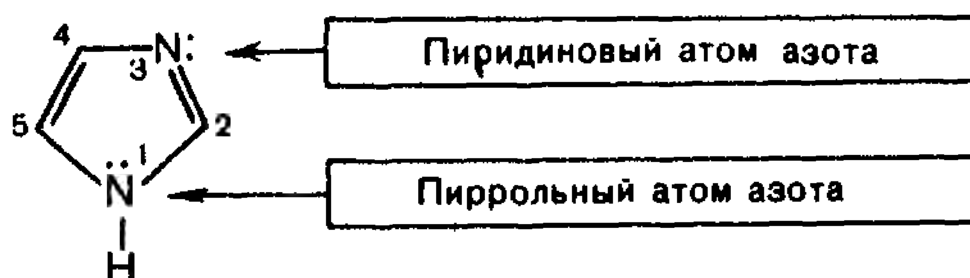
Биотин принимает участие в реакциях переноса карбоксильных групп in vivo. Примером служит образование малонил-КоА из ацетил-КоА и диоксида углерода (см. 7.3.2). При этом на первой стадии процесса происходит образование карбоксибиотина, который подвергается далее нуклеофильной атаке и передает нуклеофилу карбоксильную группу.



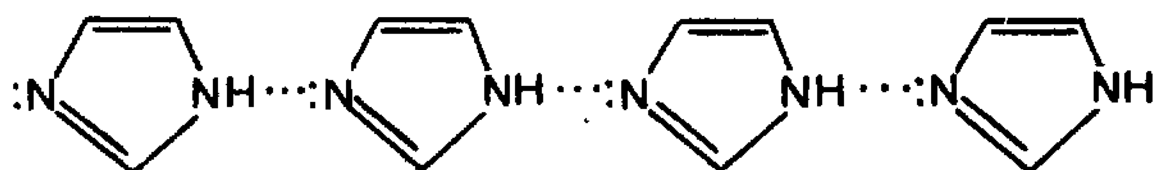
10.2. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ

При наличии нескольких гетероатомов в пятичленном цикле с сопряженными двойными связями электронная плотность в кольце распределена неравномерно, что отражается на химических свойствах этих соединений и определяет направление электрофильной и нуклеофильной атак. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами более стабильны; для них характерна меньшая активность в реакциях электрофильного замещения по сравнению с пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом. Они проявляют способность к таутомерным превращениям и склонны к образованию межмолекулярных водородных связей.

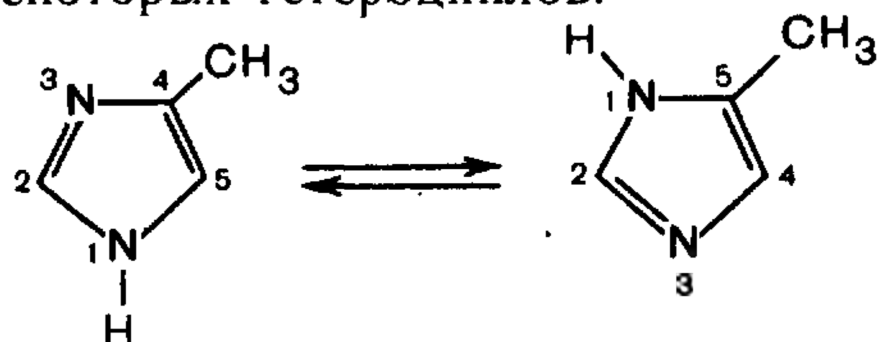
Имидазол (т. пл. 90 °С, т. кип. 256 °С) представляет собой пятичленный гетероцикл с двумя атомами азота, находящимися в 1-м и 3-м положениях кольца. Один из этих атомов аналогичен атому азота в пирроле и ответствен за слабокислотные свойства имидазола, другой похож на пиридиновый атом азота (см. 2.3.2) и обусловливает слабоосновные свойства имидазола. Таким образом имидазол является амфотерным соединением, он образует соли с сильными кислотами и щелочными металлами.



Наличие в молекуле имидазола NH-кислотной группировки и основного атома азота —N= служит причиной образования межмолекулярных ассоциатов за счет водородных связей.



Следствием такой ассоциации является быстрый межмолекулярный водородный обмен, который приводит к прототропной таутомерии у некоторых гетероциклов.



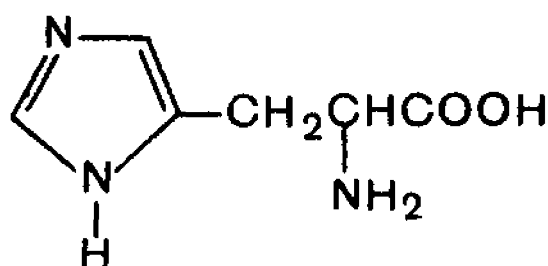
4-Метилимидазол 5-Метилимидазол

Переход атома водорода осуществляется настолько быстро (приблизительно 10 раз в секунду), что выделить индивидуальные 4- или 5-монозамещенные имидазолы не представляется возможным («быстрая» таутомерия). Поэтому для приведенных выше соединений используют обозначение 4(5)-метилимидазол, указывающее, что метильная группа занимает положение 4 в одном и положение 5 в другом таутомере.



Медико-биологическое значение производных имидазола. Наиболее важны α-аминокислота — гистидин — и продукт ее декарбоксилирования — гистамин (см. 11.1.5).

Гистидин — α-амино-β-[4(5)-имидазолил] пропионовая кислота — входит в состав многих белков, в том числе глобина. В гемоглобине за счет пиридинового атома азота имидазольного фрагмента этой кислоты белок глобин связывается с атомом железа гема (см. 10.1 и 11.3).

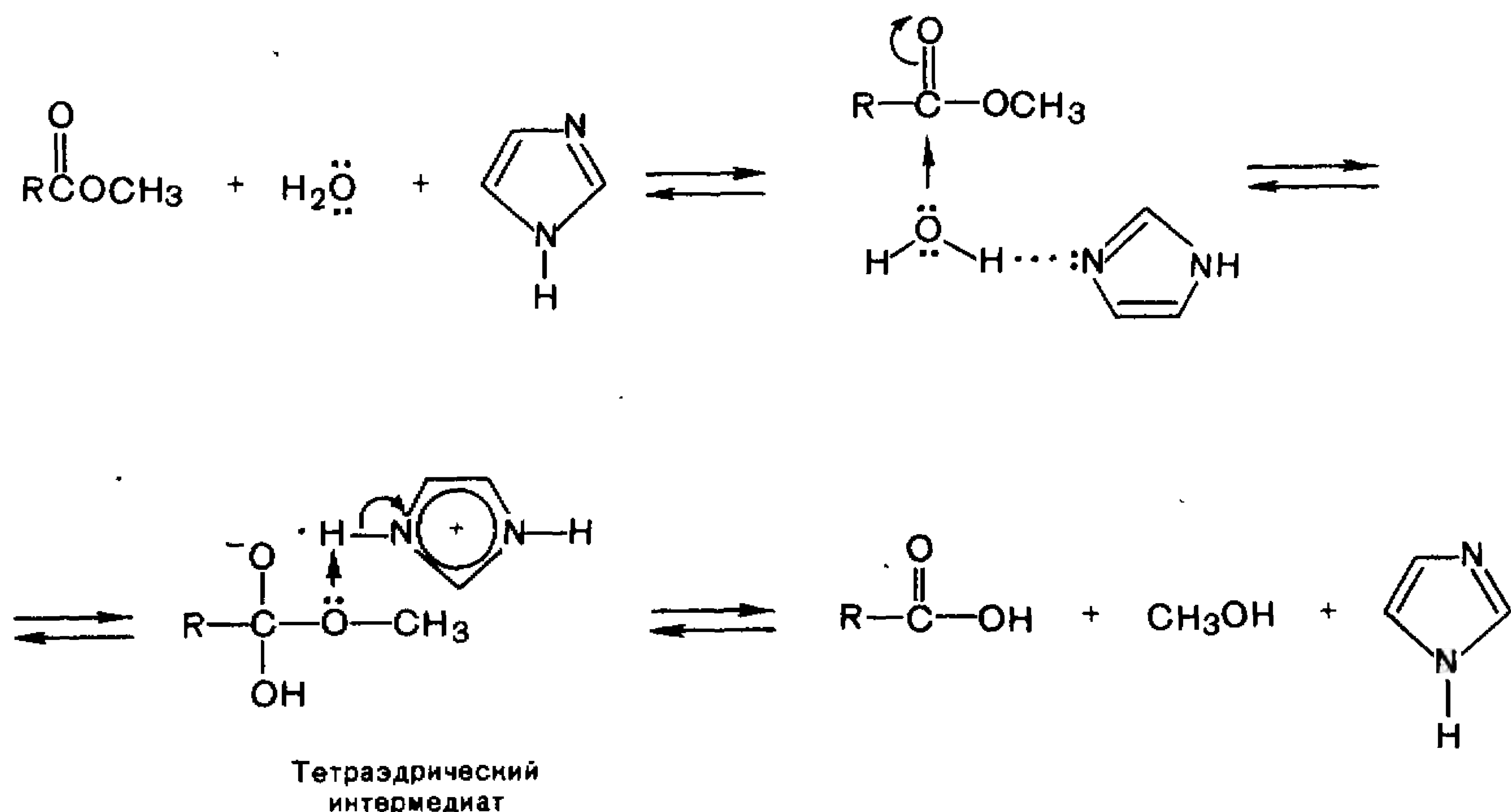


Гистидин

Особенности строения имидазольного кольца объясняют важную роль гистидина в некоторых ферментативных реакциях, в частности его способность осуществлять кислотный (за счет пиррольной NH-группы) и основный (за счет пиридинового атома азота) катализ.

Являясь одновременно и донорами и акцепторами протонов, имидазол и его производные обладают уникальной способностью катализировать реакции нуклеофильного замещения в функцио-

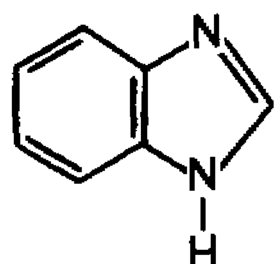
нальных производных карбоновых кислот. В приведенном примере гидролиза сложного эфира имидазол, образуя водородную связь с молекулой воды, повышает ее нуклеофильную активность. Кроме того, переход протона в тетраэдрическом интермедиате от имидазолий-катиона к атому кислорода спиртового остатка способствует отщеплению хорошо уходящей группы — молекулы спирта.



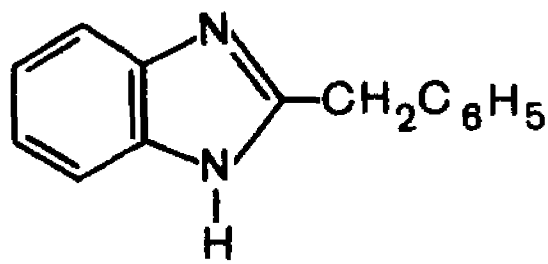
Это свойство имидазола играет важную роль в механизме действия гидролитических ферментов, содержащих остаток аминокислоты гистидина (см. 11.1.1) в активном центре ферментов, расщепляющих пептидные связи в белках (см. 11.2.1).

Имидазольные циклы встречаются в составе некоторых алкалоидов (см. 10.6).

Бензимидазол — гетероцикл, в котором имидазольное кольцо конденсировано с бензольным. Бензимидазольная система входит в состав ряда природных веществ, в частности витамина B_{12} (см. рис. 10.2), а также лекарственных средств, например д и б а з о л а (2-бензилбензимидазола), понижающего артериальное давление.

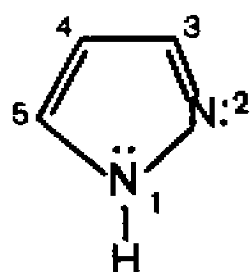


Бензимидазол



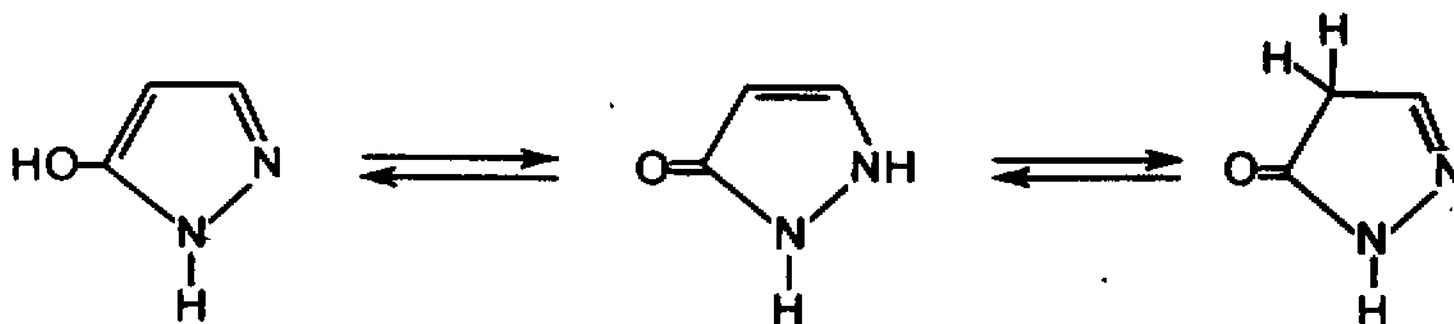
2-Бензилбензимидазол, дибазол

Пиразол (т. пл. 69 °С, т. кип. 187 °С) — изомер имидазола. Атомы азота в цикле пиразола расположены рядом. В химическом поведении этих двух изомерных пятичленных гетероциклов имеется много общего. Подобно имидазолу пиразол амфотерен и склонен к образованию ассоциатов. Для монозамещенных производных пиразола характерна прототропная таутомерия.



Пиразол

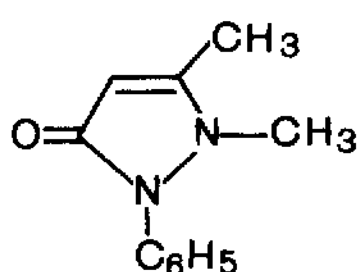
Производные пиразола в природе не обнаружены. Наиболее известным производным пиразола является пиразолон-5. Для этого соединения предполагается наличие таутомерного равновесия между гидрокси- и двумя оксоформами, однако доказательства существования гидроксиформы отсутствуют.



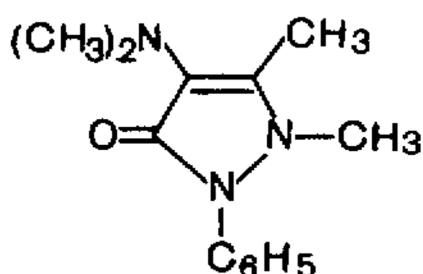
Гидроксиформа Оксоформы

ПИРАЗОЛОН-5

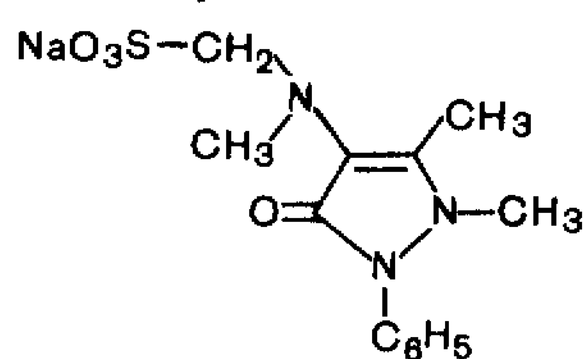
На основе пиразолона-5 созданы известные лекарственные средства — антипирин, амидопирин, анальгин.



Антипирин, 2,3-диметил-1-фенилпиразолон-5



Амидопирин, 2,3-диметил-1-фенил-4-диметиламинопиразолон-5



Анальгин

Антипирин и амидопирин широко применяются в медицине как жаропонижающие, болеутоляющие и успокаивающие средства. Анальгин, по активности и быстроте действия превосходящий амидопирин и антипирин, является сульфопроизводным амидопирина.

Оксазол и тиазол — представители пятичленных гетероциклических соединений с двумя различными гетероатомами. Их мож-

но рассматривать как аналоги имидазола, содержащие вместо NH-группы соответственно атом кислорода или серы.


Оксазол

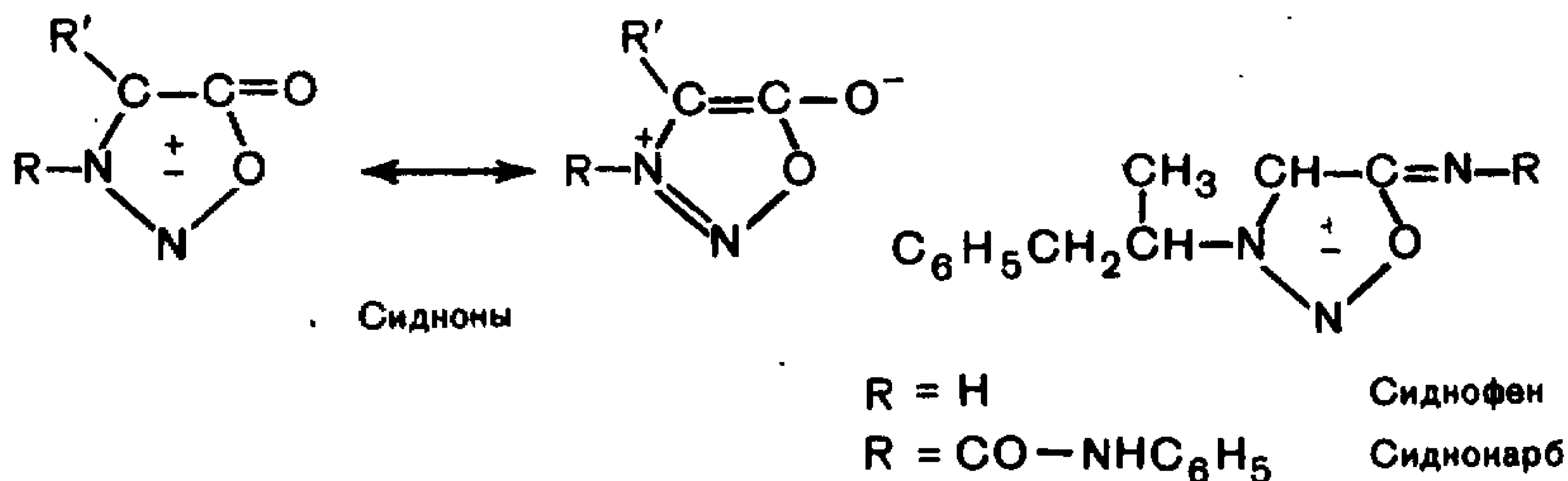

Тиазол


Тиазолидин

Оксазол и тиазол — слабые основания, с трудом вступающие в реакции электрофильного замещения.

Тиазольный цикл входит в состав витамина B_1 (тиамина) и кофермента кокарбоксилазы (см. 10.4). Цикл полностью гидрированного тиазола — т и а з о л и д и н — является структурным фрагментом антибиотиков пенициллинов (см. 10.7).

Особую группу пятичленных гетероциклов с тремя гетероатомами составляют производные 1, 2, 3-оксадиазола — с и д н о н ы. Они относятся к так называемым мезоионным соединениям, строение которых не может быть удовлетворительно описано при помощи обычных валентных связей и изображается как промежуточное между несколькими ионными формулами.



Некоторые сидноны нашли применение в медицинской практике в качестве психостимулирующих средств. К ним относятся производные сиднонимина — с и д н о ф е н и с и д н о к а р б.

Тетразол — пятичленный гетероцикл с четырьмя гетероатомами. Его производное 1,5-пентаметилентетразол — к о р а з о л — применяется в медицинской практике как стимулятор центральной нервной системы.

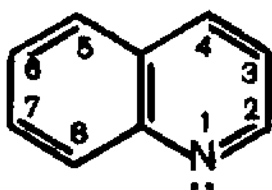

Тетразол


1,5-Пентаметилентетразол (коразол)

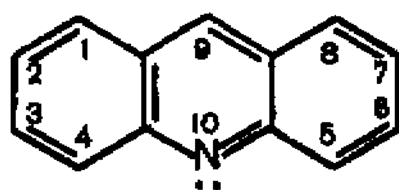
10.3. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Из шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом наиболее важны соединения с гетероатомом азота — пиридин, хинолин, изохинолин, акридин.


Пиридин


Хинолин

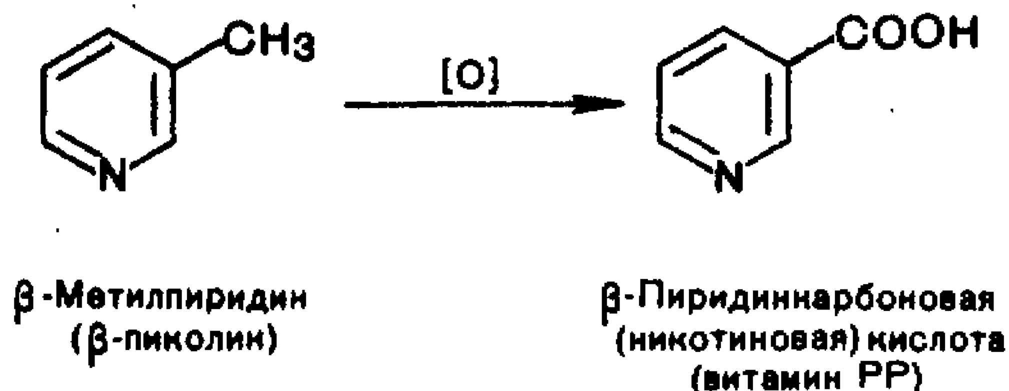

Изохинолин


Акридин

Пиридин C_5H_5N представляет собой бесцветную жидкость (т. кип. 115° С), хорошо смешивающуюся с водой и органическими растворителями; имеет характерный неприятный запах; весьма ядовит, вдыхание его паров может привести к тяжелому поражению нервной системы. В небольших количествах пиридин и его гомологи присутствуют в каменноугольной смоле.

Пиридин — ароматическое гетероциклическое соединение (см. 2.3.2), обладающее основными свойствами. Если в пирроле атом азота предоставляет пару *p*-электронов для образования ароматического секстета и тем самым повышает электронную плотность в цикле, то в пиридине sp^2-гибридизованный атом азота, напротив, проявляет электроноакцепторный характер. Атом азота более электроотрицателен, чем атом углерода. Поэтому замена =CH-группы в бензоле на изоэлектронный атом азота приводит к тому, что система пиридина по сравнению с бензолом оказывается электронно-дефицитной. В результате пиридин труднее вступает в реакции электрофильного замещения (см. 5.3.3), труднее окисляется, но легче гидрируется.

Гомологи пиридина легко окисляются в соответствующие пиридинкарбоновые кислоты, при этом пиридиновый цикл не затрагивается. Важное значение имеет окисление изомерных метилпиридинов, пиколинов. Так, β-пиколин превращается в β-пиридинкарбоновую, никотиновую, кислоту.

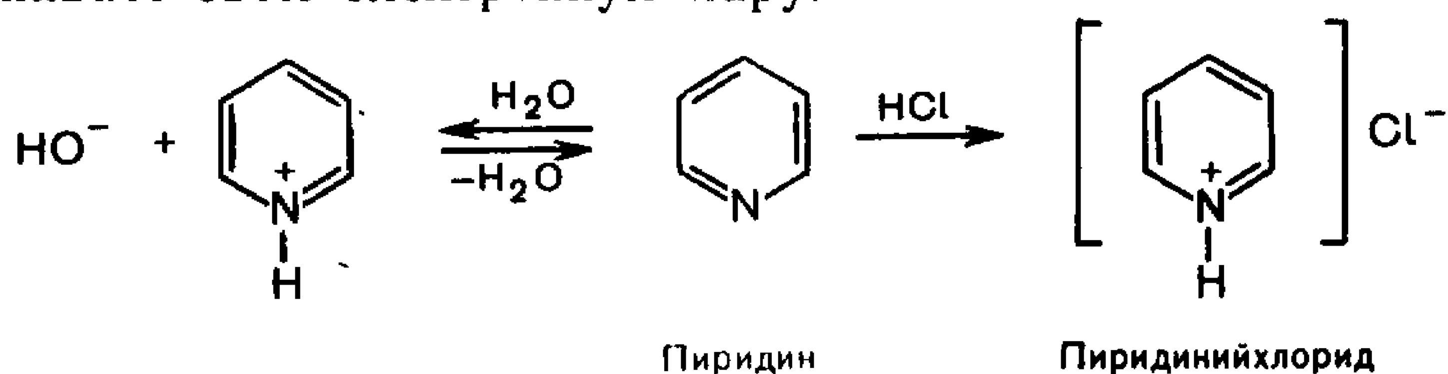


β-Метилпиридин (β-пиколин) β-Пиридинкарбоновая (никотиновая) кислота (витамин PP)

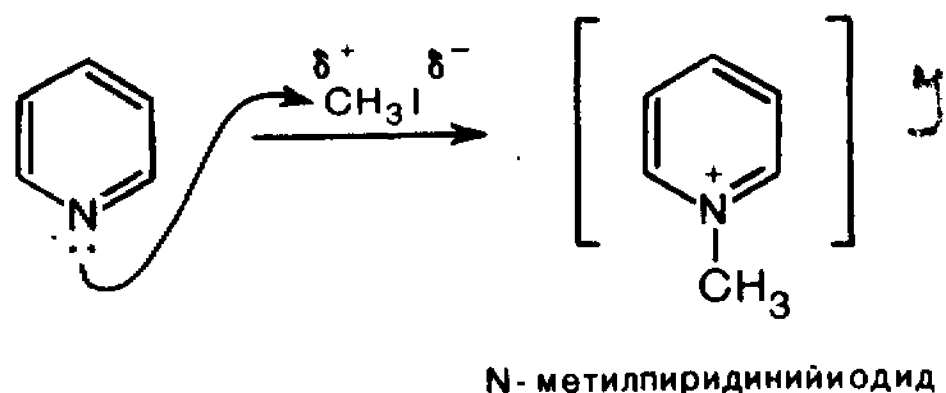
В пиридине неподеленная пара электронов атома азота не принимает участия в образовании π-электронного секстета и, следовательно, ответственна за проявление его основных свойств. Водные растворы пиридина окрашивают лакмус в синий цвет; при действии минеральных кислот образуются кристаллические пиридиниевые соли.

С кислотами Льюиса пиридин образует донорно-акцепторные комплексы, примером которых может служить комплекс с триоксидом серы, пиридинсульфотриоксид $C_5H_5N \cdot SO_3$, применяемый для сульфирования пятичленных гетероциклов (см. 10.1).

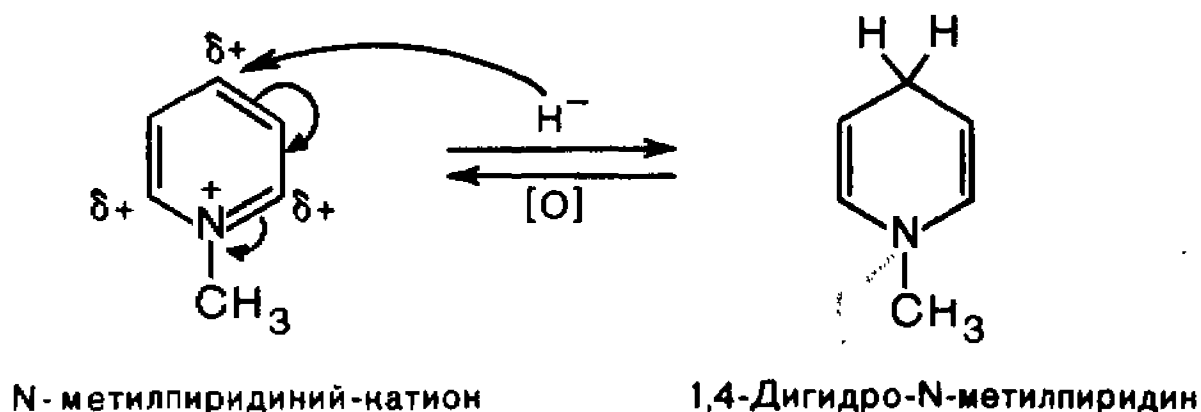
Основность пиридина значительно меньше основности алифатических аминов. Это связано с тем, что неподеленная пара электронов атома азота занимает sp^2-гибридную орбиталь. Атом азота в пиридине более электроотрицателен, чем sp^3-гибридизованный атом азота в обычных аминах и, следовательно, прочнее удерживает свою электронную пару.



Атом азота в пиридине проявляет нуклеофильные свойства, например в реакциях с алкилгалогенидами. При этом получают четвертичные алкилпиридиниевые соли.



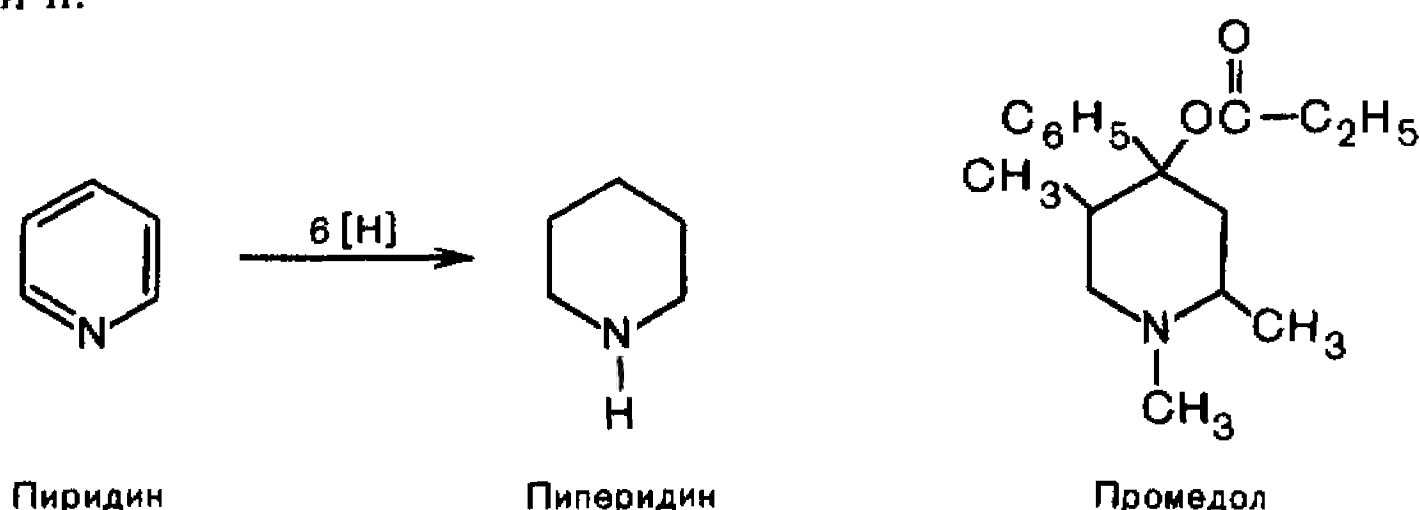
В таких солях за счет положительно заряженного атома азота гетероциклическое кольцо пиридина становится еще более электронно-дефицитным и поэтому более восприимчивым к нуклеофильной атаке. В частности, действие сильного нуклеофила гидрид-иона на N-метилпиридиний-катион приводит к его восстановлению в 1,4-дигидро-N-метилпиридин.



В 1,4-дигидро-N-метилпиридине ароматичность нарушена, поэтому его молекула нестабильна и стремится за счет обратной реакции окисления вновь перейти в ароматическое состояние.

Эти реакции окисления—восстановления моделируют действие важного кофермента НАД$^+$, в состав которого входит замещенный катион пиридиния (см. 13.3).

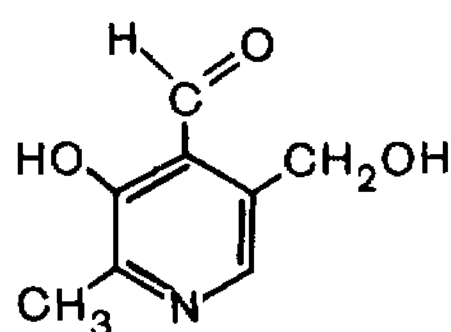
Восстановление пиридина протекает в более мягких условиях, чем восстановление бензола. Так, пиридин легко гидрируется водородом, образующимся при взаимодействии натрия с этанолом, или водородом в присутствии никелевого катализатора. В результате получается гексагидропиридин — пиперидин.



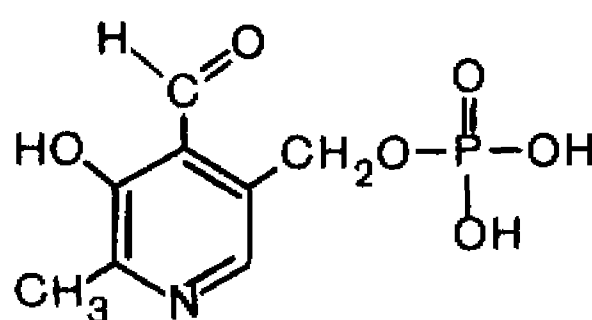
Пиридин Пиперидин Промедол

Пиперидиновое кольцо входит в состав одного из наиболее эффективных анестетиков — промедола.

Пиперидиновое и пиридиновое ядра встречаются во многих алкалоидах (см. 10.6). Важные производные пиридина — некоторые витамины группы В, выступающие в роли структурных элементов коферментов. Например, пиридоксаль в виде пиридоксальфосфата — участник важной реакции переаминирования (трансаминирования), ведущей к получению α-аминокислот (см. 11.1.5).



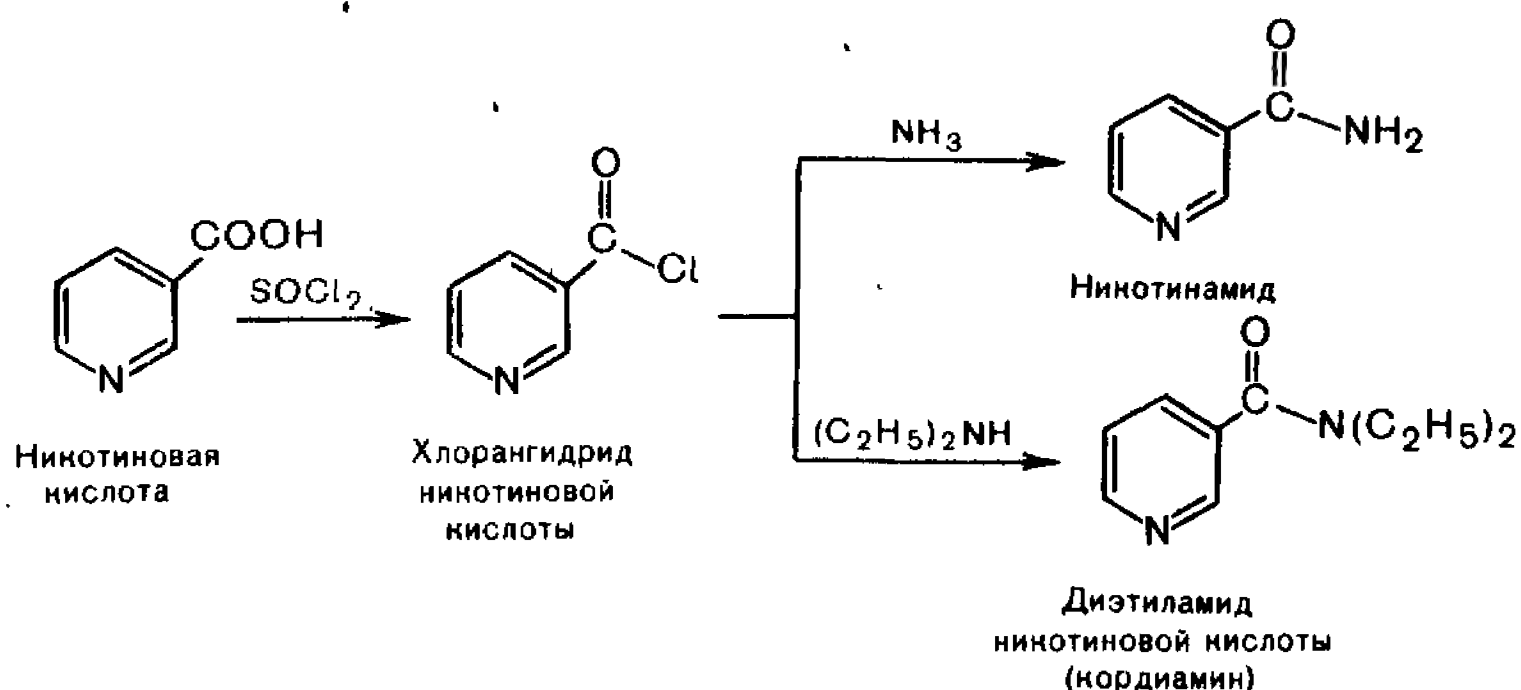
Пиридоксаль



Пиридоксальфосфат

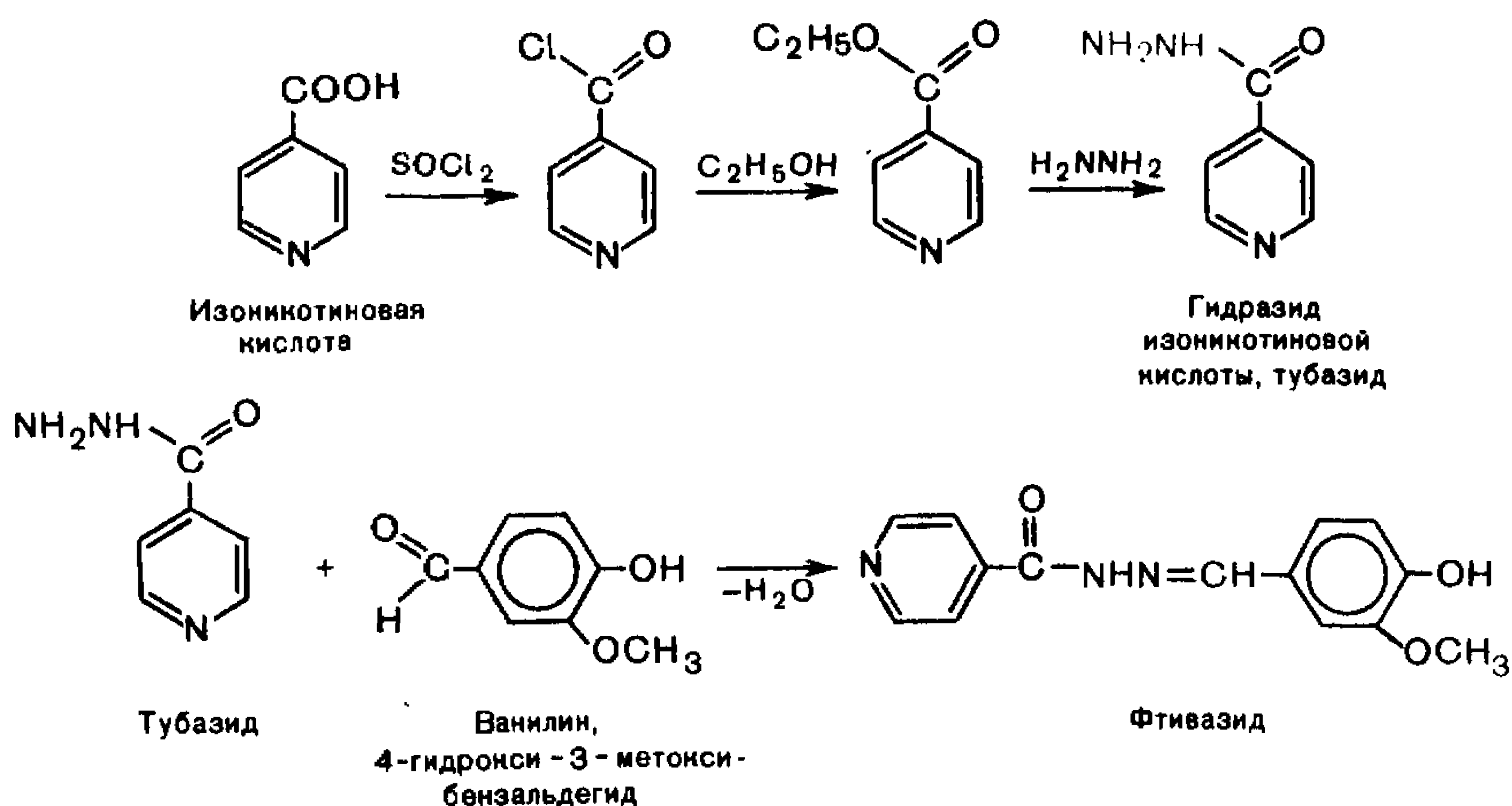


Никотиновая кислота и никотинамид. Эти соединения известны как две формы витамина РР, применяющегося в медицине для лечения пеллагры. Никотинамид является составной частью ферментных систем, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме, а диэтиламид никотиновой кислоты — кордиамин — служит эффективным стимулятором центральной нервной системы. Они могут быть получены из никотиновой кислоты обычными методами.



Изоникотиновая (γ-пиридинкарбоновая) кислота получается при окислении γ-пиколина. Она служит исходным соединением в синтезе противотуберкулезных средств — тубазида (изониазид) и фтивазида.

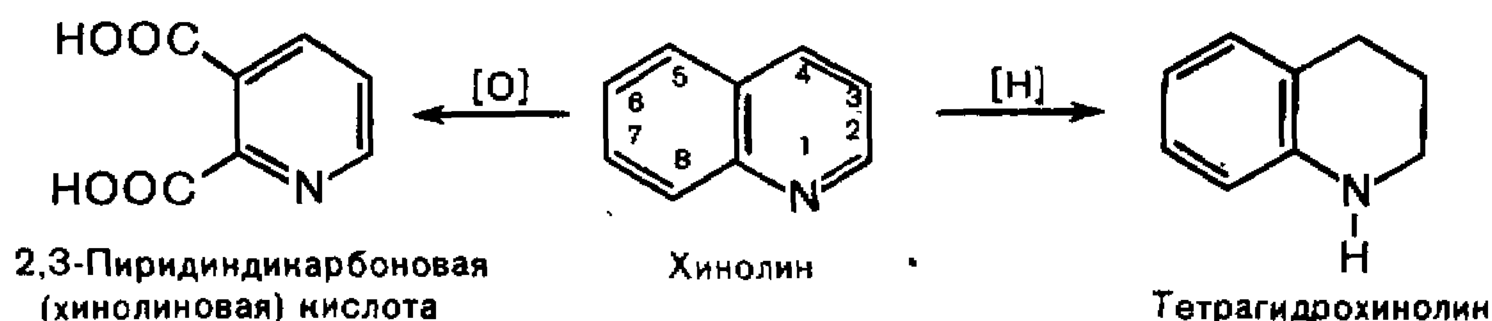
Тубазид (гидразид изоникотиновой кислоты) получают путем последовательной обработки изоникотиновой кислоты тионилхлоридом, этанолом и затем гидразином. Тубазид довольно токсичен. Для снижения токсичности его обрабатывают ароматическим альдегидом ванилином, что приводит к соответствующему гидразону — фтивазиду.



Хинолин (2,3-бензопиридин) по свойствам подобен пиридину: обладает основностью, при действии алкилгалогенидов образует четвертичные хинолиниевые соли.

При восстановлении хинолина получают тетрагидрохинолин, т. е. гидрируется пиридиновое кольцо. При окисле-

нии разрушается бензольное кольцо, что приводит к 2,3-пиридинкарбоновой, **хинолиновой**, кислоте.



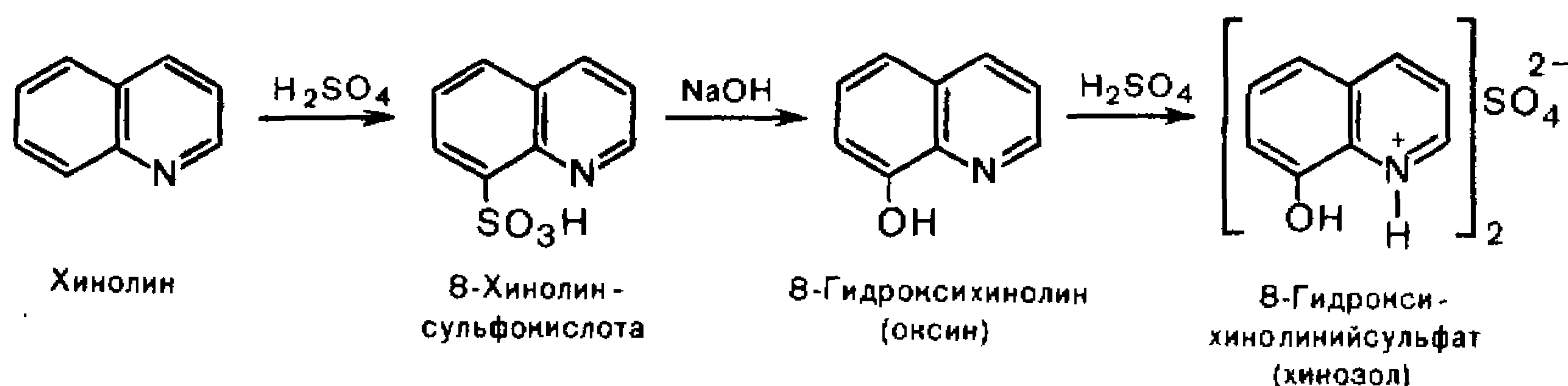
2,3-Пиридиндикарбоновая (хинолиновая) кислота — Хинолин — Тетрагидрохинолин

Эти реакции демонстрируют различную реакционную способность бензольного и пиридинового ядер.

Реакции электрофильного замещения в хинолине осуществляются труднее, чем в бензоле (но легче, чем в пиридине), причем преимущественно в положения 5 и 8 бензольного кольца.

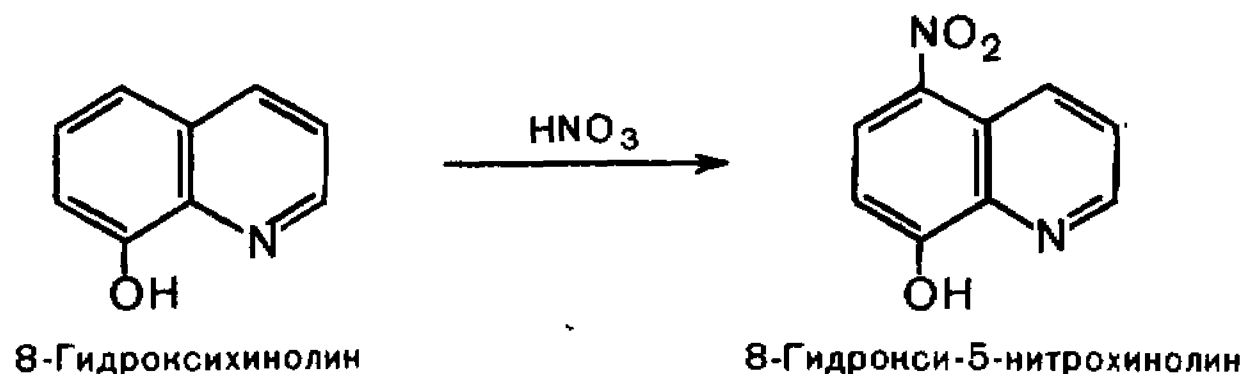


Медико-биологическое значение производных хинолина. Ядро хинолина входит в состав некоторых алкалоидов (см. 10.6) и лекарственных средств. Так, при сульфировании хинолина получают **8-хинолинсульфокислоту**, которую путем сплавления со щелочью переводят в **8-гидроксихинолин** (оксин). В виде сульфата его применяют как антисептическое средство.



Хинолин — 8-Хинолинсульфокислота — 8-Гидроксихинолин (оксин) — 8-Гидроксихинолинийсульфат (хинозол)

Бактерицидным действием обладает 8-гидрокси-5-нитрохинолин (5-НОК) — продукт нитрования 8-гидроксихинолина.

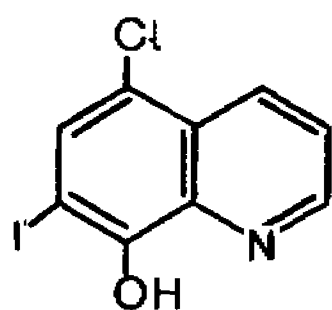


8-Гидроксихинолин — 8-Гидрокси-5-нитрохинолин

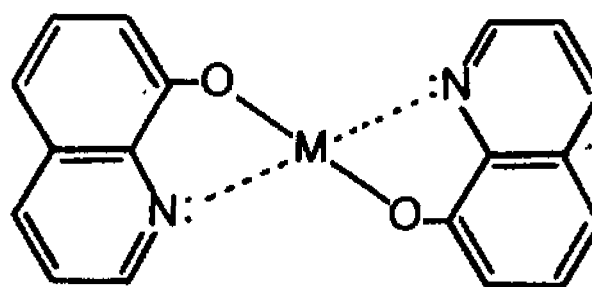
Сильное действие на микроорганизмы, вызывающие кишечные инфекции, оказывает другое производное 8-гидроксихинолина — 8-гидрокси-7-иод-5-хлорхинолин.

В основе биологического действия соединений 8-гидроксихинолинового ряда лежит их способность к образованию прочных хелатных комплексов с ионами некоторых металлов. Таким обра-

зом происходит «связывание» микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности кишечных бактерий.



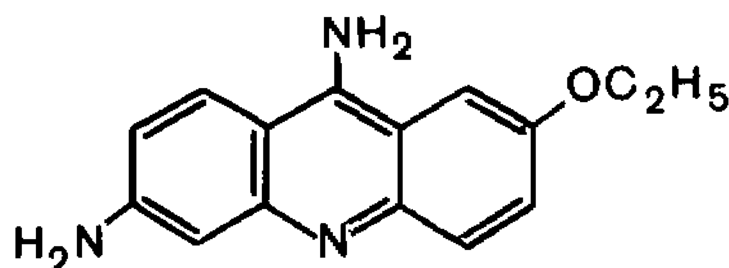
8-Гидрокси-7-иод-5-хлор-хинолин (энтеросептол)



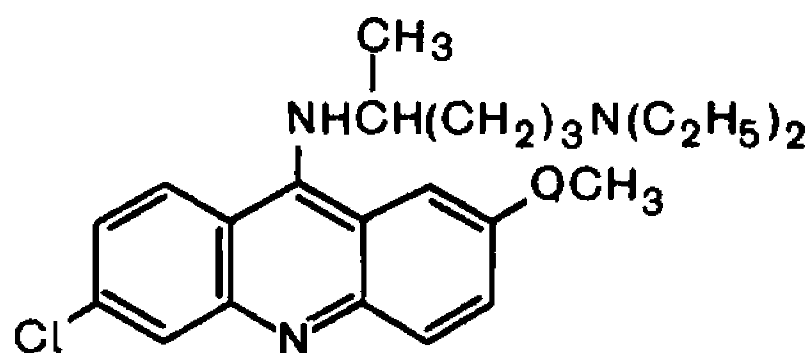
Пример образования хелата 8-гидроксихинолина с ионом двухвалентного металла

Изохинолин — изомер хинолина — мало отличается от него по свойствам. Ядро изохинолина входит в состав алкалоидов морфина и папаверина (см. 15.7.5).

Акридин и его производные относительно токсичны, некоторые из них оказывают сильное бактерицидное действие. Примером служит этакридин (риванол), использующийся для дезинфекции.



Этакридин (риванол)



Акрихин

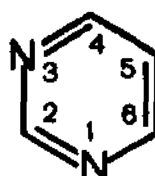
Большую роль в борьбе с малярией сыграл акрихин, который в настоящее время имеет лишь историческое значение.

10.4. ШЕСТИ- И СЕМИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

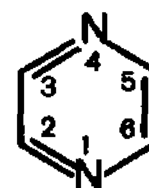
Пиридазин, пиримидин и пиразин — изомерные шестичленные гетероциклы, имеющие общее название диазины.



1,2-Диазин, пиридазин



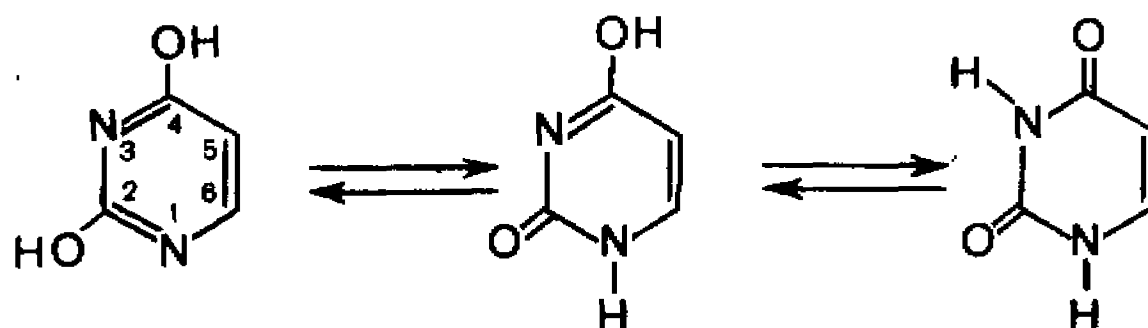
1,3-Диазин, пиримидин



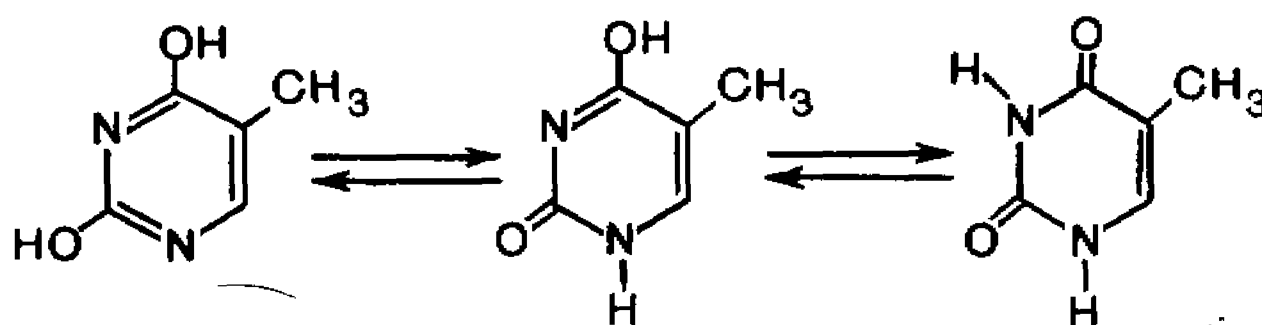
1,4-Диазин, пиразин

Введение второго атома азота в шестичленное кольцо еще больше понижает активность гетероциклического ядра (по сравнению с пиридином) в реакциях электрофильного замещения. Основность диазинов при этом также уменьшается. Диазины образуют соли только с одним эквивалентом сильной кислоты и

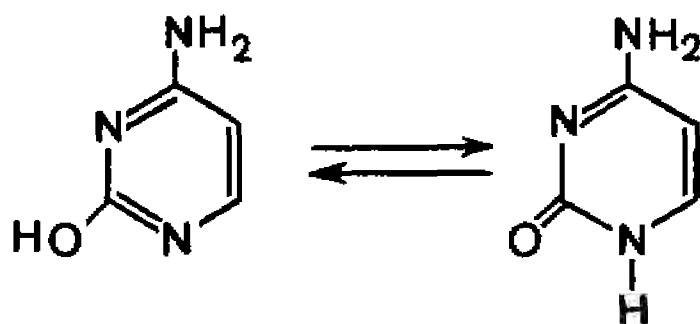
практически инертны в реакциях электрофильного замещения. Особенно важны гидрокси- и аминопроизводные **пиримидина** — урацил, тимин и цитозин — компоненты нуклеиновых кислот (см. 13.1). Для них характерна лактим-лактамная таутомерия.



Урацил (2,4-дигидроксипиримидин)



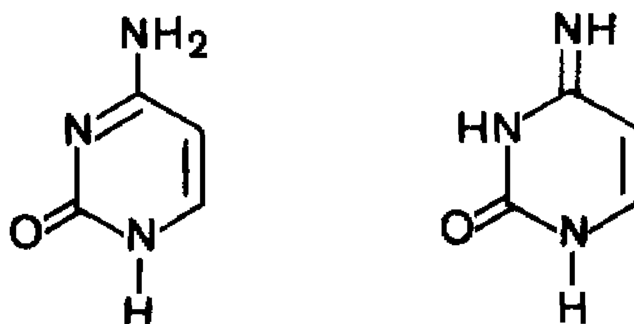
Тимин (2,4-дигидрокси-5- метилпиримидин, 5-метилурацил)



Цитозин (4-амино-2-гидроксипиримидин)

Обычно лактамная форма в равновесии преобладает. В лактимной форме, т. е. гидроксиформе, пиримидиновое ядро обладает ароматичностью. Однако и в лактамной форме ароматичность не нарушается, так как ароматическая система образуется за счет участия в сопряжении неподеленной пары электронов «амидного» азота. Разрыв сопряжения в кольце отсутствует.

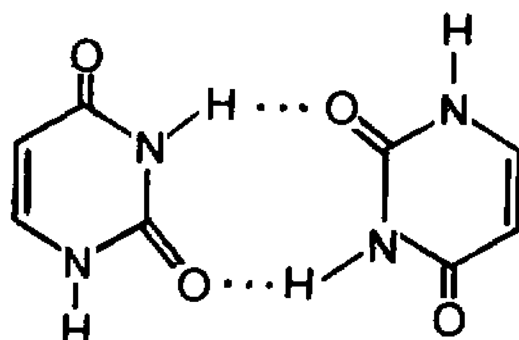
Для аминопроизводных пиримидина свойственна также *амино-иминная таутомерия*. Так, цитозин может иметь аминную или иминную формы, но преобладающей является аминная форма.



Цитозин

(аминная форма) (иминная форма)

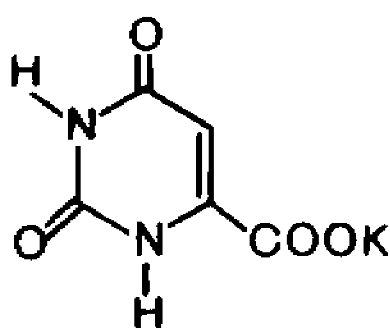
Урацил, тимин, цитозин — твердые высокоплавкие вещества, растворимые в воде и не растворимые в неполярных органических растворителях. Для них характерно наличие прочных межмолекулярных водородных связей.



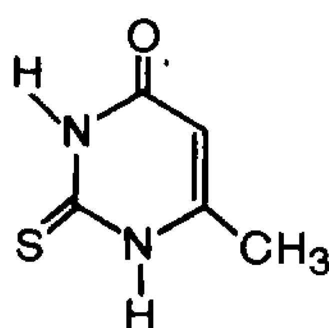
Такого рода ассоциация играет важную роль в формировании структуры нуклеиновых кислот (см. 13.2).



Гидрокси-, амино- и тиопроизводные пиримидина. Многие из них используются в качестве лекарственных средств. Так, калиевая соль урацил-6-карбоновой, о р о т о в о й, кислоты — стимулятор обменных процессов, а м е т и л т и о у р а ц и л применяется при лечении заболеваний, связанных с нарушением функции щитовидной железы.



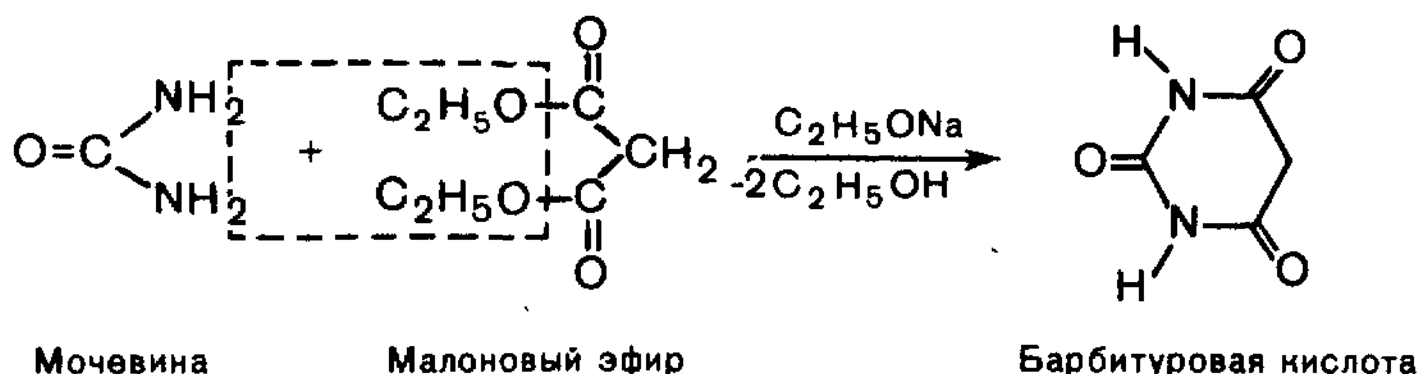
Оротат калия



Метилтиоурацил

Производные пиримидина входят в состав ряда алкалоидов и сульфаниламидов (см. 9.4).

Присутствие гидроксильных групп придает соответствующим производным пиримидина кислые свойства. Особенно сильные кислотные свойства проявляет 2,4,6-тригидроксипиримидин — б а р б и т у р о в а я к и с л о т а — более сильная, чем уксусная. Барбитуровая кислота представляет собой циклический уреид малоновой кислоты. Она может быть получена при взаимодействии малонового эфира с мочевиной в присутствии этоксида натрия.



Мочевина Малоновый эфир Барбитуровая кислота

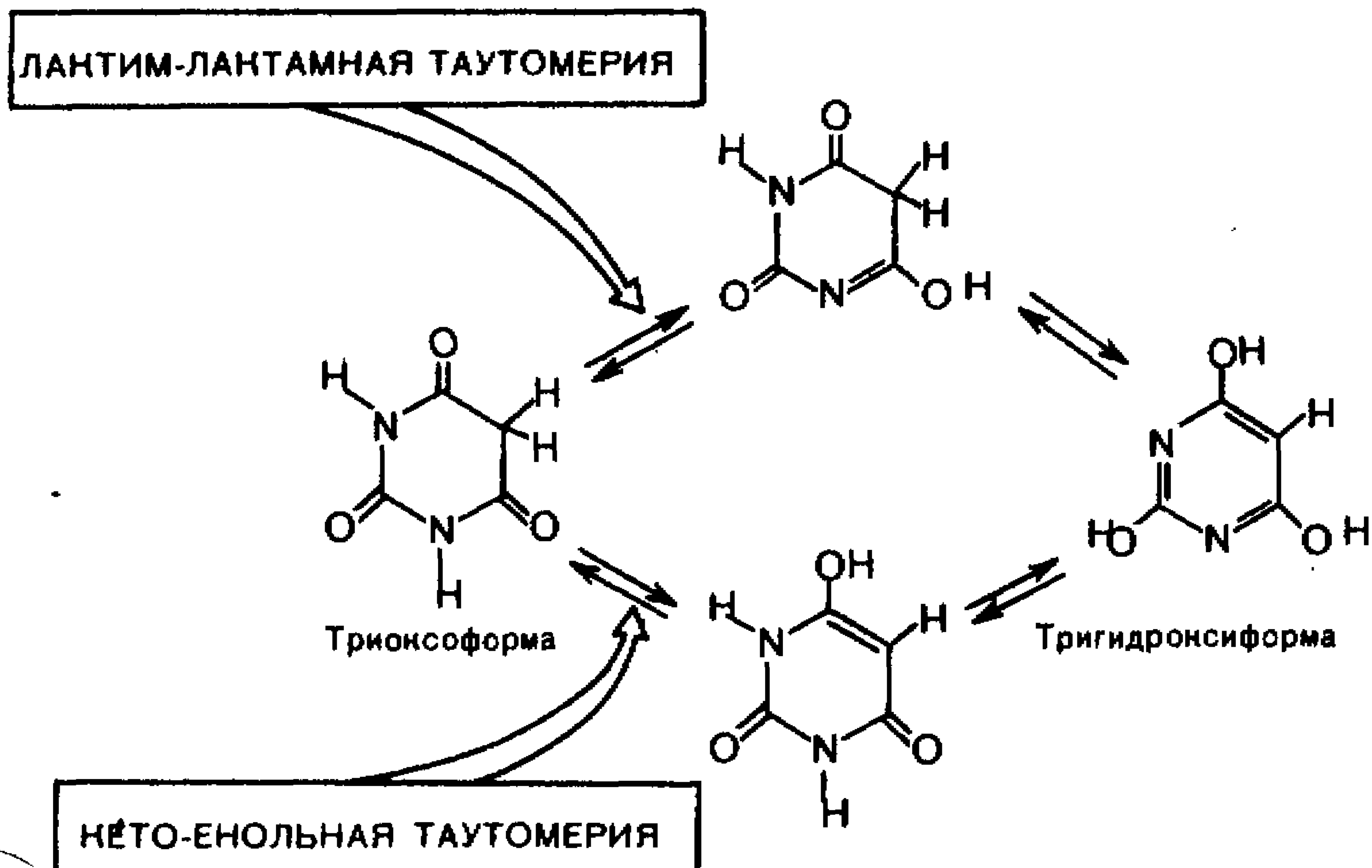
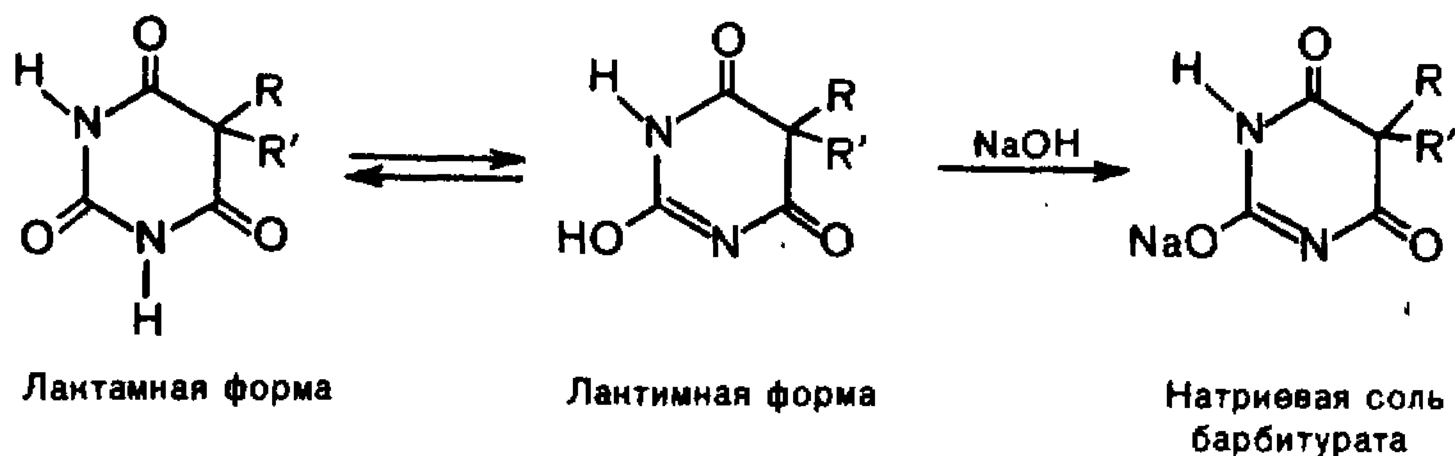


Рис. 10.4. Таутомерные формы барбитуровой кислоты.

Для барбитуровой кислоты характерны два типа таутомерии — лактим-лактамная и кето-енольная. На рис. 10.4 приведены только четыре из различных возможных таутомерных форм барбитуровой кислоты.

Большую роль в качестве снотворных и противосудорожных средств играют 5,5-дизамещенные производные барбитуровой кислоты, так называемые барбитураты. Их получают аналогично барбитуровой кислоте, используя дизамещенные эфиры малоновой кислоты. Для барбитуратов возможна только лактим-лактамная таутомерия. Они легко образуют водорастворимые соли с одним эквивалентом щелочи.



Примерами барбитуратов служат 5,5-диэтилбарбитуровая кислота, барбитал (веронал) $R=R'=C_2H_5$, ее натриевая соль, барбитал-натрий, 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота, фенобарбитал (люминал) $R=C_2H_5$, $R'=C_6H_5$.

Тиамин (витамин B_1) — один из важнейших витаминов — содержит два гетероциклических кольца — пиримидиновое и тиазольное, связанные метиленовой группой.

Фрагмент пиримидина

Фрагмент тиазола

Тиамин (витамин B_1)

Тиазольный атом азота имеет положительный заряд (аммониевый азот), и выделенный из природных источников или синтезированный витамин B_1 обычно представляет собой четырехзамещенную аммониевую соль (тиаминхлорид или тиаминбромид). При нагревании в нейтральной и еще легче в щелочной среде тиамин быстро разрушается. Это объясняется склонностью мостикового атома углерода подвергаться нуклеофильной атаке вследствие электроноакцепторного влияния соседнего положительно заряженного атома азота.

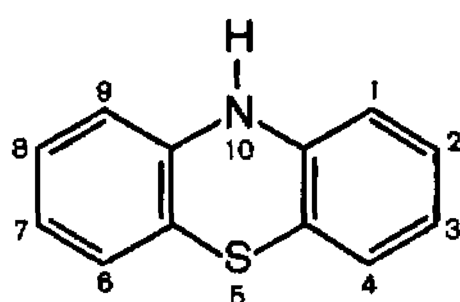
Тиамин — Продукты разрушения тиамина

Недостаток витамина B_1 в пище приводит к тяжелому заболеванию, известному на Востоке под названием «бери-бери». Это заболевание в прошлом веке особенно часто поражало японских рыбаков, чей рацион питания на судах состоял главным образом из очищенного риса.

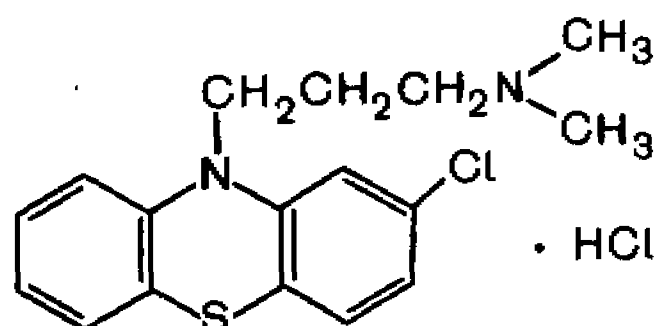
Потребность в витамине B_1 связана с тем, что он входит в структуру кофермента кокарбоксилазы, принимающего участие в декарбоксилировании α-оксокислот и синтезе ацетилкофермента А. Кокарбоксилаза представляет собой сложный эфир тиамина и дифосфорной (пирофосфорной) кислоты, т. е. *тиаминдифосфат*.

Тиаминдифосфат (кокарбоксилаза)

Фенотиазин — гетероциклическое соединение, содержащее шестичленное кольцо с двумя различными гетероатомами — азотом и серой.



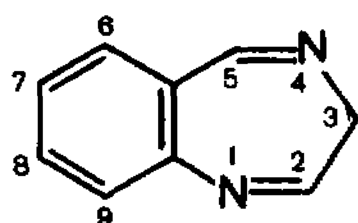
Фенотиазин



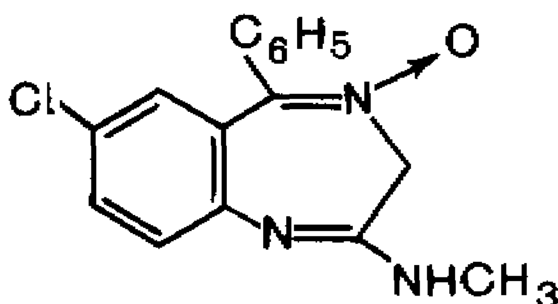
Аминазин

Важное значение имеют 2,10-дизамещенные производные фенотиазина, составляющие большую группу лекарственных средств психотропного действия. Один из них — гидрохлорид 2-хлор-10-(3′-диметиламинопропил)фенотиазина — аминазин — широко применяется как успокаивающее средство.

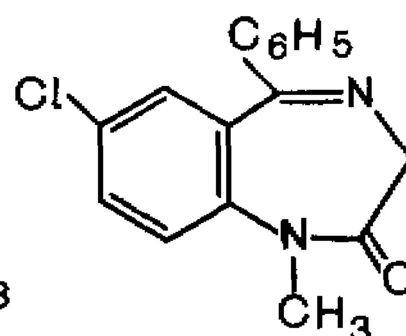
Диазепины — семичленные гетероциклы с двумя гетероатомами азота. Наиболее изучены из них 1,4-бензодиазепины, среди которых найдены эффективные психотропные средства.



Бензо-1,4-диазепин



Элениум



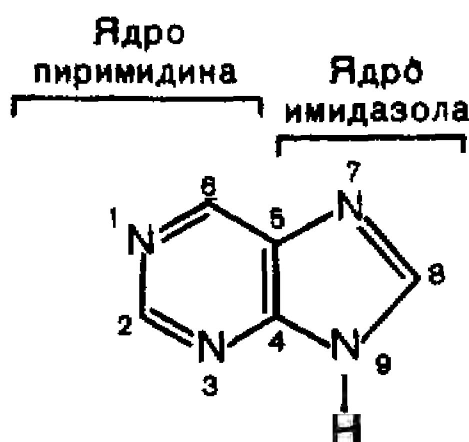
Диазепам

2-Метиламино-4-оксо-5-фенил-7-хлор-1,4-бензодиазепин известен в фармакологии под названием элениум (либриум). Он оказывает успокаивающее (транквилизирующее) действие. Другим примером служит 1-метил-2-оксо-5-фенил-7-хлор-1,4-бензодиазепин — диазепам, часто использующийся при лечении различных психических расстройств.

10.5. БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Из бициклических гетероциклов наиболее распространены в природе соединения пуринового и птеридинового рядов.

Пурин — бициклическое гетероциклическое соединение, образованное конденсированными ядрами пиримидина и имидазола.



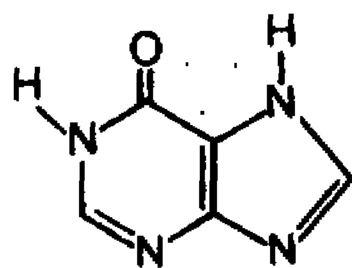
Пурин

Пуриновая система ароматична. Она включает 8 π-электронов двойных связей и неподеленную пару электронов атома азота в положении 9, что соответствует правилу Хюккеля ($4n+2$, где $n=2$).

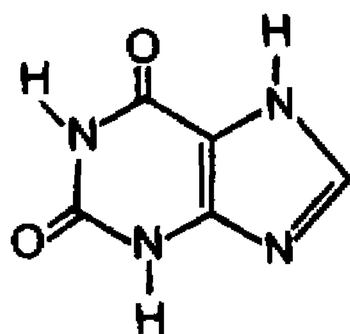
Пурин (т. пл. 216 °С) устойчив к действию окислителей, хорошо растворим в воде, амфотерен, образует соли не только с сильными кислотами, но (благодаря наличию NH-группы) и щелочными металлами.

Наиболее важны гидрокси- и аминопурины, принимающие активное участие в процессах жизнедеятельности.

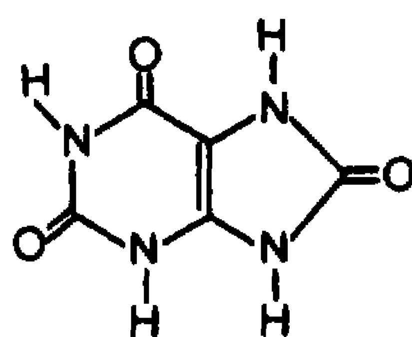
Гидроксипурины. 6-Гидроксипурин, или гипоксантин, 2,6-дигидроксипурин, или ксантин и 2,6,8-тригидроксипурин, или мочевая кислота — образуются в организме при метаболизме нуклеиновых кислот. Ниже они изображены в лактамной форме, в которой находятся в кристаллическом состоянии.



Гипоксантин



Ксантин

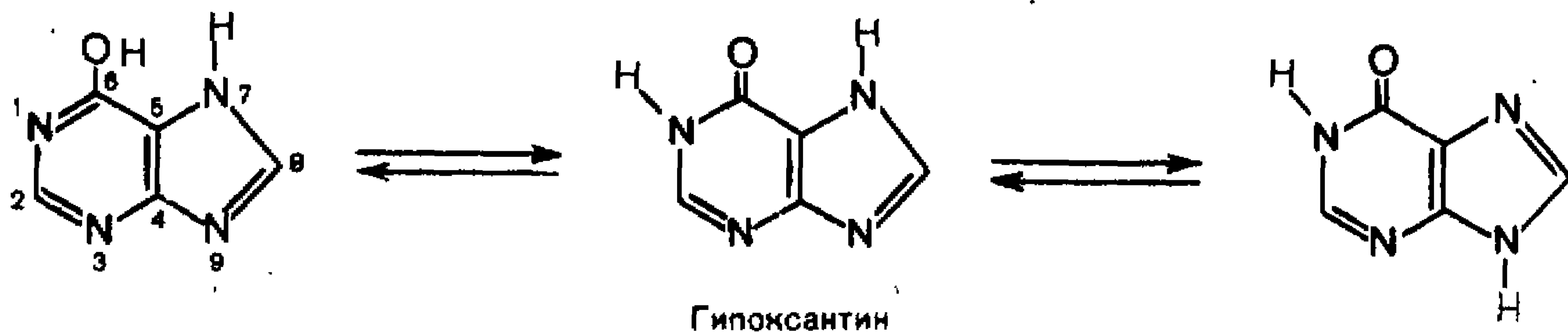


Мочевая кислота

У гидроксипуринов возможна как лактим-лактамная таутомерия, так и миграция атома водорода между атомами азота в положениях 7 и 9 имидазольного кольца, по аналогии с имидазолом (см. 10.2). Проиллюстрируем эти возможности на примере гипоксантина.

Лактим-лактамная таутомерия

Обратимая миграция водорода между N-7 и N-9



Гипоксантин

Мочевая кислота — конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Она выделяется с мочой в количестве 0,5—1 г в сутки. Мочевая кислота двухосновна, плохо растворима в воде, но легко растворяется в щелочах, образуя соли с одним или двумя эквивалентами щелочи (приведено вероятное строение солей).



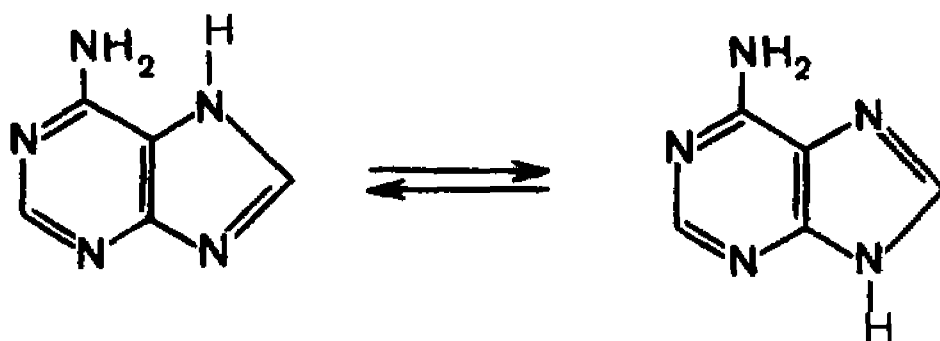
Мочевая кислота — Мононатриевая соль мочевой кислоты — Динатриевая соль мочевой кислоты

Соли мочевой кислоты называют уратами. При некоторых нарушениях в организме они откладываются в суставах, например при подагре, а также в виде почечных камней.

В результате нагревания мочевой кислоты с азотной кислотой с последующим добавлением аммиака к охлажденной реакционной смеси появляется интенсивное фиолетовое окрашивание. Это используется для качественного обнаружения соединений, содержащих пуриновое ядро (мурексидная реакция).

По химическому поведению ксантин и гипоксантин в значительной степени аналогичны мочевой кислоте. Они амфотерны и образуют соли с кислотами и щелочами. N-метилзамещенные производные ксантина относятся к алкалоидам (см. 10.6).

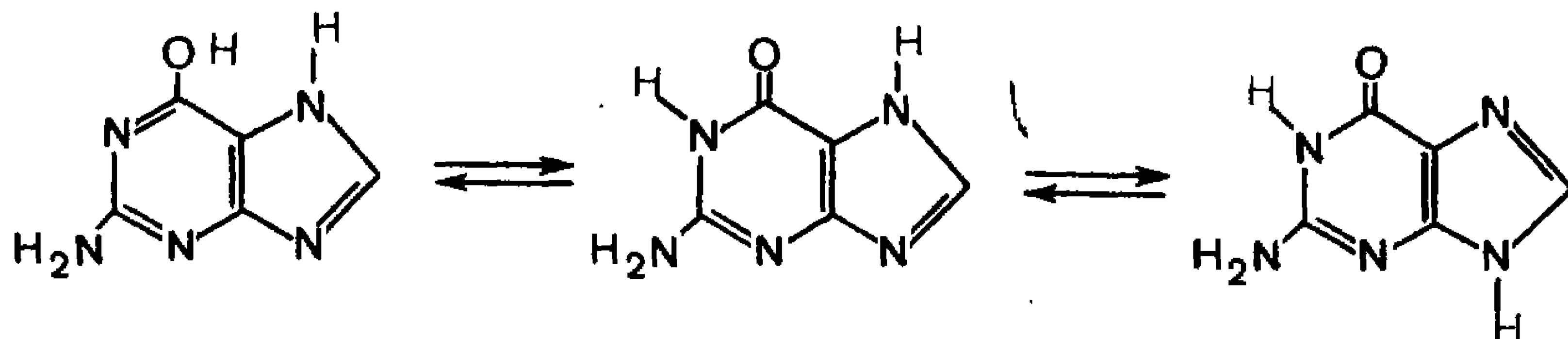
Аминопурины. Наиболее важны 6-аминопурин, или а д е н и н, и 2-амино-6-гидроксипурин, или г у а н и н, являющиеся обязательными компонентами нуклеиновых кислот (см. 13.1). Аденин также входит в состав некоторых коферментов (см. 13.3). Для аденина возможна прототропная таутомерия за счет миграции атома водорода между N-7 и N-9.



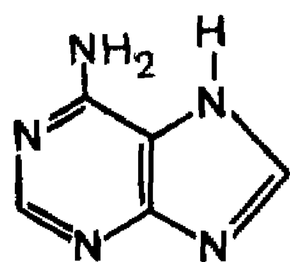
Таутомерные формы аденина

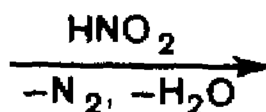
В водных растворах HN-7-таутомер преобладает в 2,5 раза, возможно вследствие внутримолекулярной водородной связи между атомом водорода NH-группы и атомом азота аминогруппы при C-6.

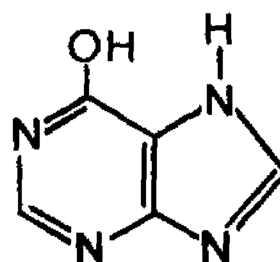
Для гуанина возможна также лактим-лактамная таутомерия.



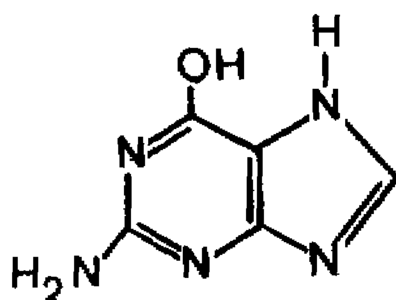
При действии азотистой кислоты на аденин и гуанин происходит их дезаминирование с образованием гипоксантина и ксантина соответственно.

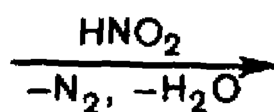


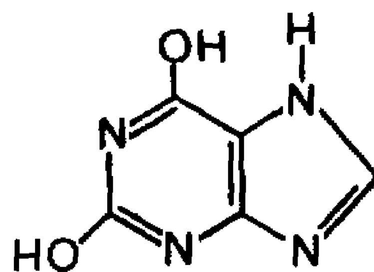




Аденин Гипоксантин

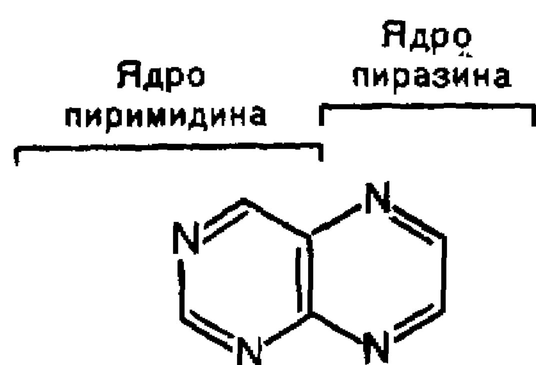




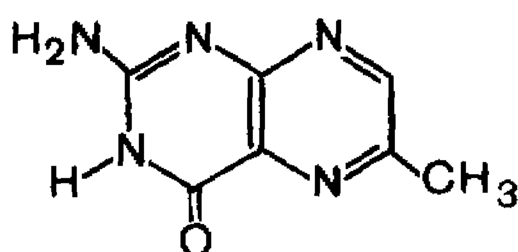


Гуанин Ксантин

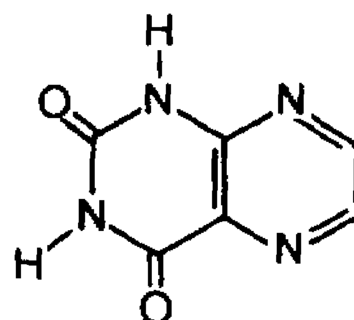
Птеридин — бициклический гетероцикл, образованный конденсированными ядрами пиримидина и пиразина.



Птеридин



2-Амино-6-метил-4-оксоптеридин(фрагмент фолиевой кислоты)



2,4-Диоксоптеридин (фрагмент рибофлавина)

Птеридиновая система ароматична, устойчива к действию окислителей, проявляет осно́вные свойства.

В природе довольно широко распространены гидрокси- и аминоптеридины. В частности, остаток 2-амино-6-метил-4-оксоптеридина входит в состав фолиевой кислоты (см. 9.4), а фрагмент 2,4-диоксоптеридина присутствует в важнейшем витамине р и б о ф л а в и н е — факторе роста живых организмов (витамин B_2, см. 13.3).



10.6. АЛКАЛОИДЫ

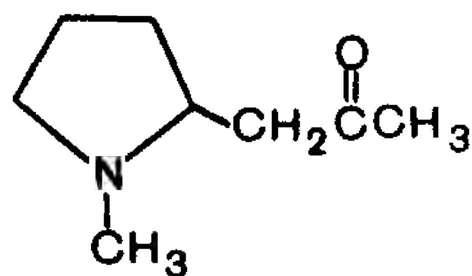
● Алкалоидами называют гетероциклические азотсодержащие основания растительного происхождения, обладающие выраженным физиологическим действием.

Как правило, алкалоиды представляют собой третичные амины и содержатся в растениях в виде солей органических кислот — лимонной, яблочной, щавелевой, янтарной и др. Их выделение, очистка и установление строения — весьма трудоемкая задача, которая включает использование методов совре-

менной органической химии (хроматография, ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ; см. главу 15). Алкалоиды — обычно бесцветные кристаллические вещества горького вкуса, практически не растворимые в воде, но растворимые в органических растворителях — эфире, хлороформе, бензоле. Их соли, напротив, хорошо растворимы в воде и не растворимы в органических растворителях.

К настоящему времени известно более 5000 алкалоидов. Большинство из них оптически активны. В основе структуры алкалоидов лежит какой-либо гетероцикл. Это обстоятельство учитывается при химической классификации алкалоидов. Ранее широко применялась также классификация алкалоидов по ботаническому признаку, т. е. по группам растений, из которых они были выделены (алкалоиды пасленовых, алкалоиды опия, алкалоиды кока и т. д.). В настоящем курсе рассмотрены лишь некоторые представители алкалоидов.

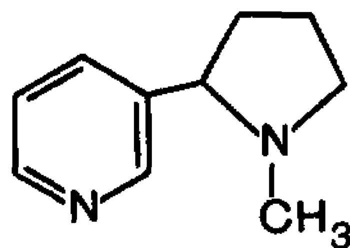
Производные пиридина, пиперидина и пирролидина. Гигрин — один из наиболее простых алкалоидов, выделенных из листьев растения Erythroxylon coca (Южная Америка). Гигрин можно рассматривать как производное гидрированного пиррола — пирролидина. Гигрин оказывает общее стимулирующее действие.



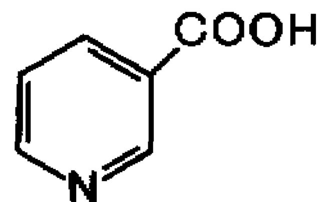
Гигрин

Никотин — весьма токсичный алкалоид, содержание которого в листьях табака доходит до 8 %. Включает связанные простой связью ядра пиридина и пирролидина. Воздействует на вегетативную нервную систему; сужает кровеносные сосуды.

Один из продуктов окисления никотина в жестких условиях — никотиновая кислота.

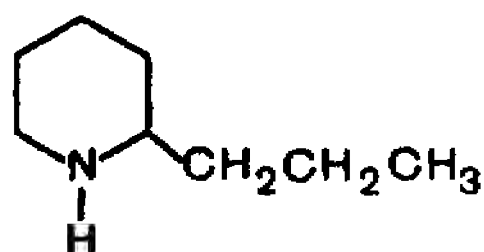




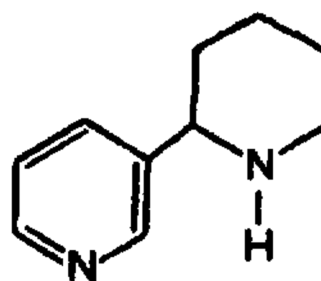


Никотин Никотиновая кислота

Кониин и анабазин — чрезвычайно токсичные алкалоиды, содержащие пиперидиновое ядро. Кониин парализует окончания двигательных и чувствительных нервов, участвующих в иннервации кожи. Анабазин найден в ежовнике безлистном (Средняя Азия).

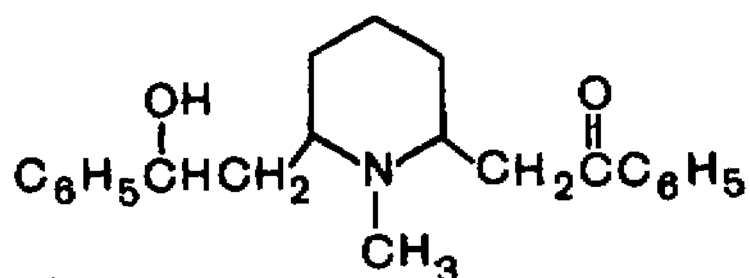


Кониин

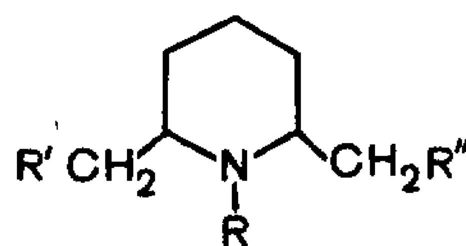


Анабазин

Л о б е л и н и родственные алкалоиды обнаружены в растении Lobelia inflata (Северная Америка). Они близки по структуре и используются в медицине в виде гидрохлоридов в качестве эффективных средств, стимулирующих дыхание.

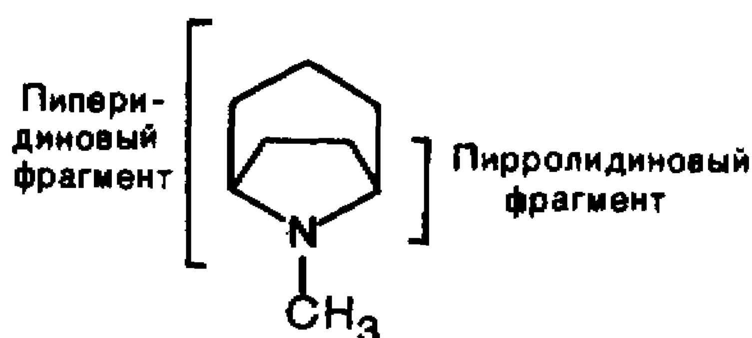


Лобелин

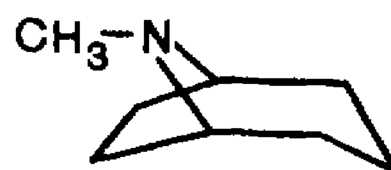


Общая структура алкалоидов, родственных лобелину

Производные тропана. Т р о п а н представляет собой конденсированное бициклическое соединение, в состав которого входят пирролидиновое и пиперидиновое кольца.



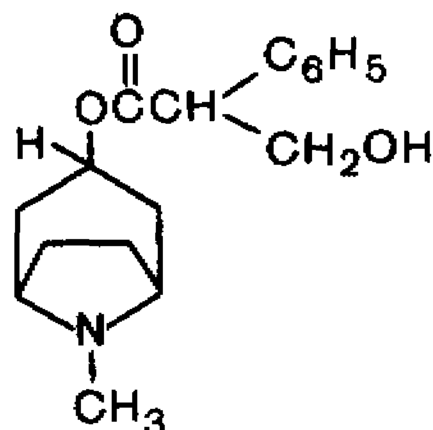
Тропан



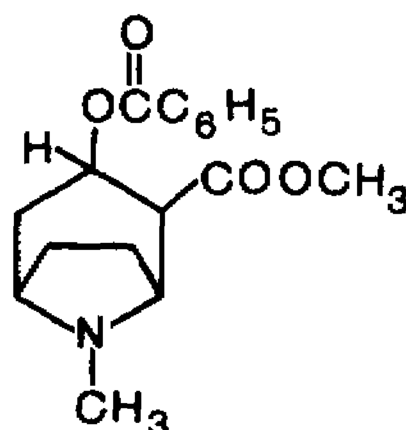
Наиболее устойчивая конформация тропана

Производными тропана являются атропин и кокаин — ценные лекарственные средства, используемые в медицине.

А т р о п и н содержится в растениях семейства пасленовых — белладонне, дурмане, белене. Несмотря на высокую токсичность широко применяется в глазной практике, благодаря способности расширять зрачок.



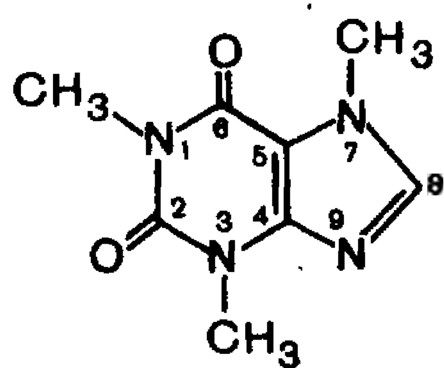
Атропин



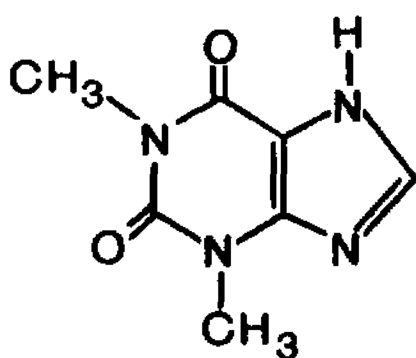
Кокаин

Кокаин — основной алкалоид Erythroxylon coca (Южная Америка). Известен как одно из первых используемых в медицине местноанестезирующих и наркотических средств. Синтетические аналоги кокаина, лишенные наркотических свойств, относятся к производным *п*-аминобензойной кислоты (см. 9.4).

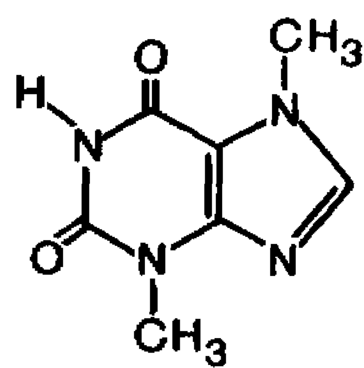
Пуриновые алкалоиды. К алкалоидам пуринового ряда относятся метилированные по азоту производные ксантина — 1,3,7-триметилксантин, или кофеин, 1,3-диметилксантин, или теофиллин и 3,7-диметилксантин, или теобромин. Их природными источниками служат листья чая, зерна кофе, бобы какао.



1,3,7-Триметилксантин, кофеин



1,3-Диметилксантин, теофиллин

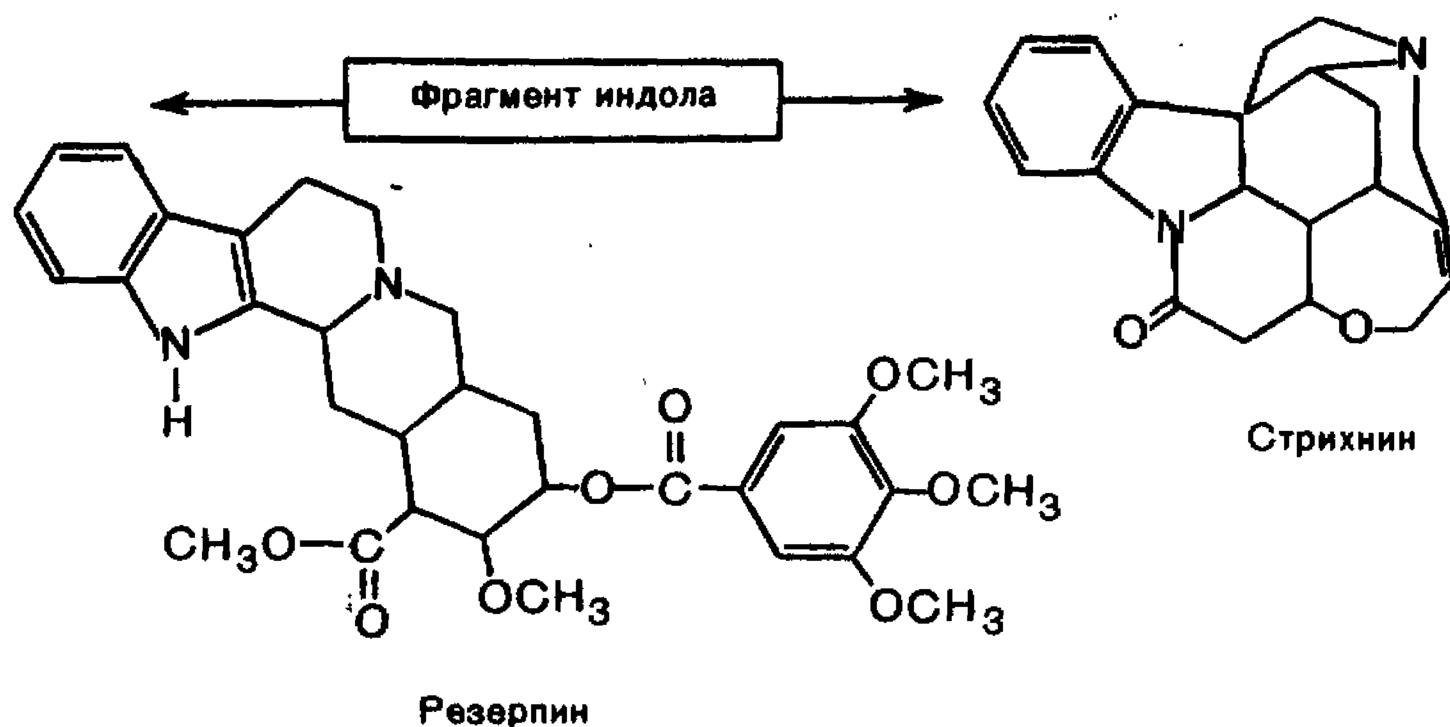


3,7-Диметилксантин, теобромин

Кофеин может быть получен при метилировании ксантина, теофиллина и теобромина метилиодидом.

Кофеин — эффективное средство, возбуждающее центральную нервную систему и стимулирующее работу сердца. Общестимулирующее действие теофиллина и теобромина выражено меньше, однако они обладают довольно сильными мочегонными свойствами, т. е. являются диуретиками.

Производные индола и имидазола. Индольное ядро входит в состав многих алкалоидов. Примерами могут служить резерпин, содержащийся в корнях растения раувольфии змеиной (Индия), и стрихнин, извлекаемый из семян тропического растения чилибухи (рвотные орешки).



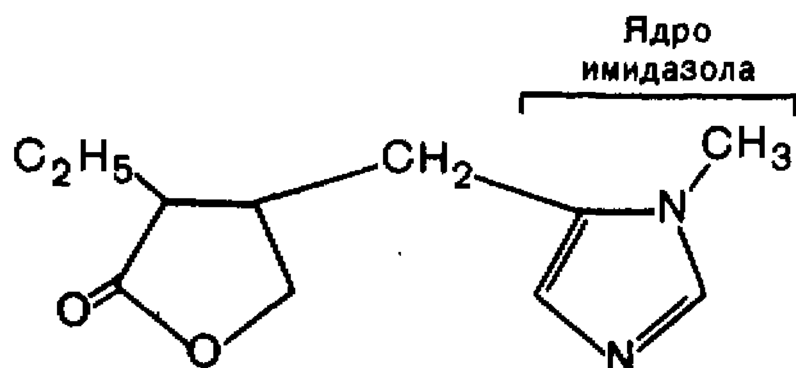
Резерпин

Стрихнин

Резерпин широко применяется в медицине, оказывает выраженное гипотензивное действие (т. е. понижает артериальное давление).

Стрихнин — весьма ядовитое вещество; в малых дозах действует возбуждающе и находит применение в качестве тонизирующего средства.

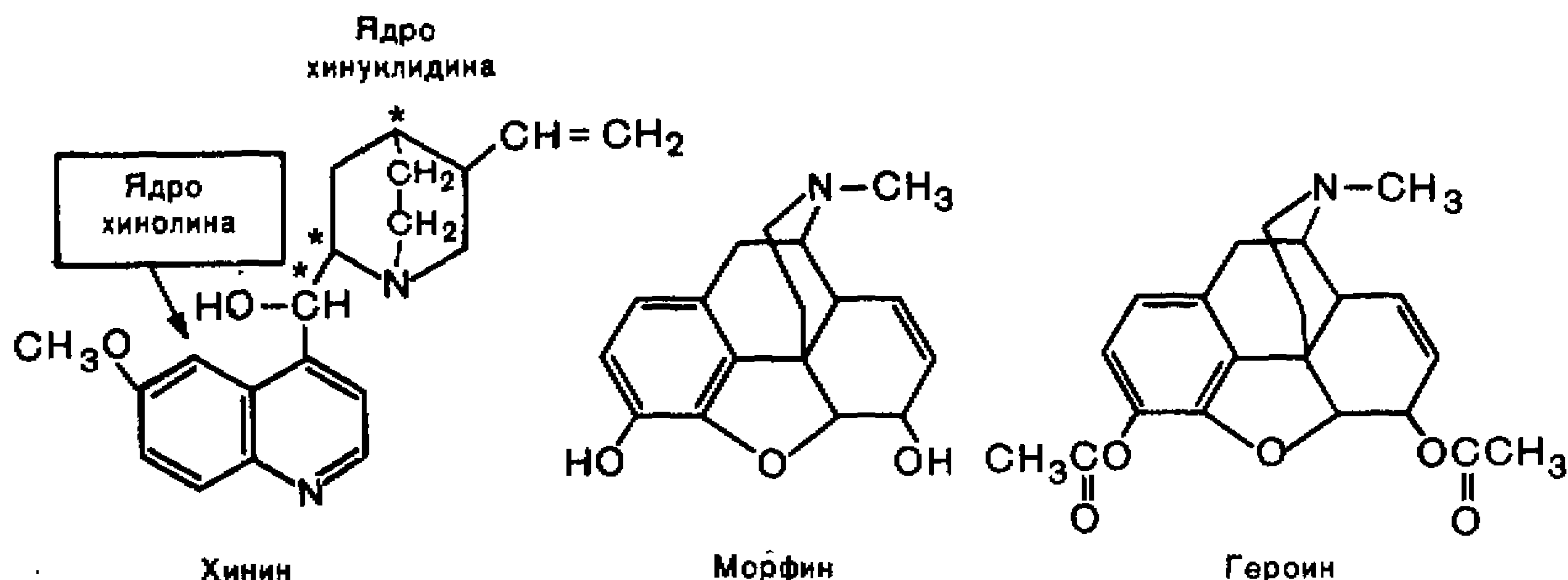
Редким примером алкалоида с ядром имидазола может служить пилокарпин, широко используемый при лечении глазных заболеваний.



Пилокарпин

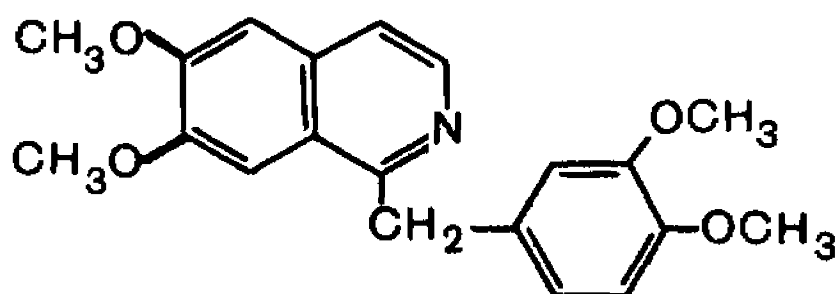
Производные хинолина и изохинолина. К алкалоидам хинолинового ряда относится хинин, содержащийся в коре хинного дерева. В состав хинина входят две гетероциклические системы: хинолиновая и хинуклидиновая. До сих пор хинин является одним из лучших противомалярийных средств.

Ядра хинолина и изохинолина содержатся в алкалоидах опия. Основной из них — морфин — обладает сильным обезболивающим свойством, однако при длительном употреблении вызывает наркоманию. Диацетильное производное морфина — героин — наиболее широко применяемый за рубежом наркотик.



Хинин Морфин Героин

Примером алкалоида изохинолинового ряда, также выделенного из опия, служит папаверин, применяющийся в качестве эффективного противосудорожного средства.



Папаверин



10.7. АНТИБИОТИКИ

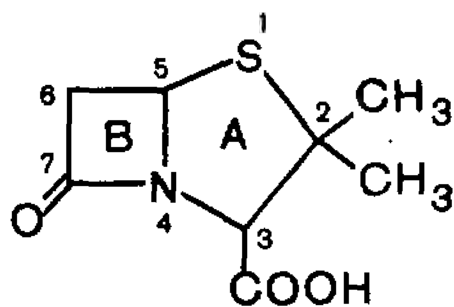
● Антибиотиками называют вещества, синтезируемые микроорганизмами и способные препятствовать развитию других микроорганизмов.

Открытие антибиотиков связано с именами английских исследователей А. Флеминга (1929), которому впервые удалось наблюдать противомикробную активность зеленой плесени, и Х. Флори (1940), выделившего из этой плесени натриевую соль пенициллина. Уже через два года в Советском Союзе был получен первый отечественный пенициллин.

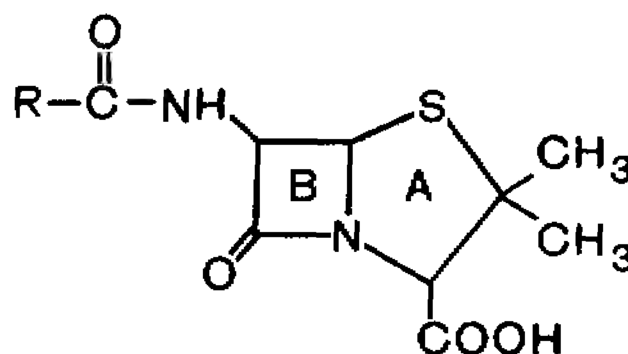
К настоящему времени описано более 2000 антибиотиков, но лишь около 3 % из них нашли применение в медицине. По химической структуре антибиотики относятся к различным классам органических соединений. Большая часть их имеет сложную гетероциклическую структуру.

Синтез антибиотиков труден, поэтому в промышленных масштабах их получают микробиологическим путем. Широко развито также производство *полусинтетических* антибиотиков. Оно основано на химической модификации соединения, выделяемого из культуральной жидкости, вырабатываемой определенным штаммом микроорганизмов. Так, из плесневого гриба Penicillium chrysogenum выделяют 6-аминопенициллановую кислоту, которую используют для получения полусинтетических пенициллинов путем ее ацилирования обычными химическими методами.

Пенициллины. В основе структуры пенициллинов лежит п е н и ц и л л а н о в а я   к и с л о т а, содержащая два конденсированных гетероциклических кольца — пятичленное тиазолидиновое (А) и четырехчленное β-лактамное (В).



Пенициллановая кислота



Общая структура пенициллинов как ацильных производных 6-аминопенициллановой кислоты

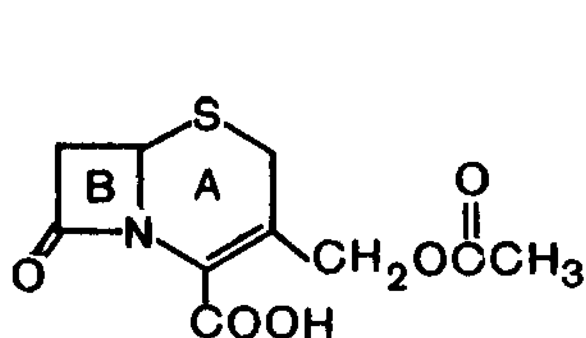
[1] Природные и полусинтетические пенициллины представляют собой N-ацилированные различными ацильными радикалами производные 6-аминопенициллановой кислоты. Природа радикала в ацильной группе учитывается в названии пенициллина. Например, соединение с $R = C_6H_5CH_2$ называют бензилпенициллином, а с $R = C_6H_5OCH_2$ — феноксиметилпенициллином.

6-Аминопенициллановая кислота может рассматриваться как дипептид (см. 11.2).

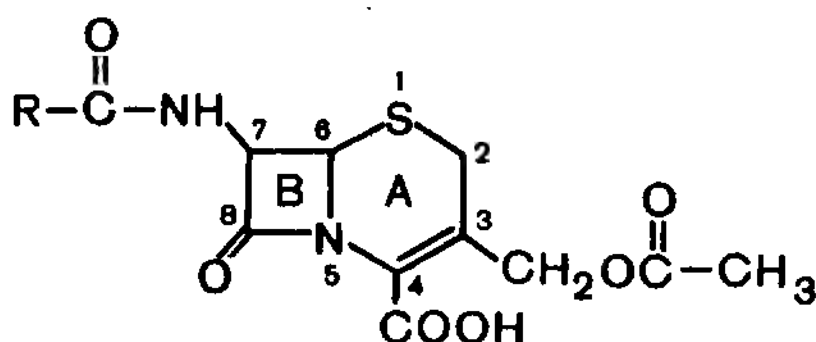
Основная особенность строения пенициллинов, долгое время препятствовавшая установлению их правильной структуры, заключается в наличии четырехчленного β-лактамного кольца, не встречавшегося ранее в природных соединениях. β-Лактамное кольцо чрезвычайно лабильно. В мягких условиях оно подвергается гидролизу с разрывом связи С-7—N-4, что приводит к потере биологической активности.

Природные пенициллины обладают довольно избирательным, полусинтетические — гораздо более широким спектром антимикробного действия.

Цефалоспорины. Цефалоспориновые антибиотики близки по строению к пенициллинам а также содержат β-лактамное кольцо. В основе их структуры лежит ц е ф а л о с п о р а н о в а я к и с л о т а, содержащая два конденсированных гетероциклических кольца — шестичленное частично гидрированное 1,3-тиазиновое (А) и четырехчленное β-лактамное (В).



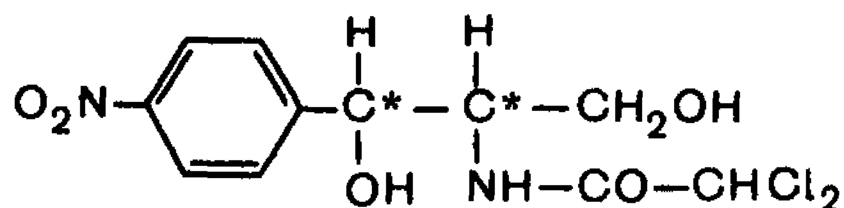
Цефалоспорановая кислота



Общая структура цефалоспоринов

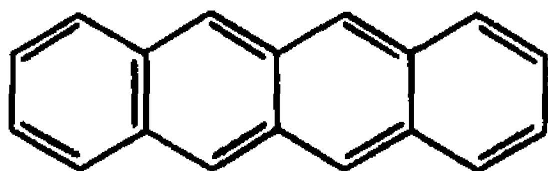
Антибиотики цефалоспориновой группы являются производными 7-аминоцефалоспорановой кислоты. Они обладают широким спектром действия и тормозят рост некоторых штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину.

Исследования в области антибиотиков постоянно приводят к открытию новых классов этих соединений. Сфера применения антибиотиков расширяется, включая не только медицину, но и другие отрасли народного хозяйства. Становится ясным, что антибиотики по химической структуре могут принадлежать не только к гетероциклическим, но и другим классам органических соединений. Например, с т р е п т о м и ц и н относится к аминогликозидам (см. 12.1.5), г р а м и ц и д и н и и н с у л и н — к пептидам (см. 11.2), а л е в о м и ц е т и н (хлоромицетин) — к производным аминодиола. Этот антибиотик имеет относительно простое строение и является пока единственным, производимым полностью синтетическим путем.

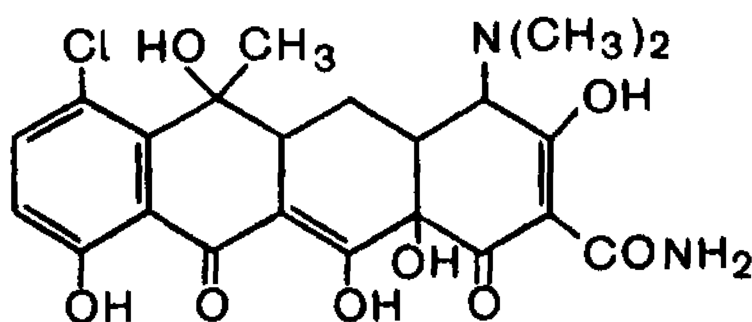


Левомицетин

Тетрациклины. Эти антибиотики представляют собой производные частично гидрированного нафтацена — соединения, состоящего из четырех линейно конденсированных шестичленных карбоциклов. Тетрациклины обладают широким спектром антимикробного действия и могут быть использованы даже при вирусных заболеваниях.



Нафтацен (тетрацен)



Биомицин

Примером тетрациклинового антибиотика служит биомицин — эффективный препарат при заболеваниях, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к пенициллину и стрептомицину.

▲ Основные понятия и термины

Гетероатом
Гетероциклическое соединение
Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом
— пиррол
— пиррольный атом азота
— ацидофобность
— π-избыточность
— порфин
— гем
— индол
— триптофан
— фуран
— тиофен
Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами
— имидазол
— гистидин
— пиразол
— таутомерия
Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом азота
— пиридин
— пиридиновый атом азота
— π-недостаточность
— оснóвные свойства
— алкилирование
— пиридоксальфосфат
— пиридоксаль
— никотиновая кислота
— хинолин
Пиримидин
Гидрокси- и аминопроизводные пиримидина
— таутомерия
— межмолекулярные водородные связи
Барбитуровая кислота
— таутомерия
— барбитураты
Пурин
— гидрокси- и аминопроизводные
Мочевая кислота
Алкалоиды
Антибиотики

Часть III

БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Важную группу органических веществ составляют **высокомолекулярные соединения** (полимеры). Молекулярная масса их больших молекул (макромолекул) достигает нескольких десятков тысяч и даже миллионов. Основными реакциями, ведущими к их получению, служат реакции полимеризации и поликонденсации.

Современная промышленность производит разнообразные полимеры (полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид, капрон и т. д.), широко применяющиеся в народном хозяйстве. Такие полимеры называют с и н т е т и ч е с к и м и.

Синтетические полимеры используют в медицине для изготовления протезов сосудов, суставов, сердечных клапанов, хрусталиков глаза, различных тканей. Синтетические волокна применяются в качестве шовного материала в хирургической практике. Созданы специальные полимеры, из которых изготавливаются аппаратура для переливания крови, различные катетеры и медицинские трубки. В химии синтетических высокомолекулярных соединений все большее развитие получает новое направление — **химия медицинских полимеров.**

В отличие от синтетических высокомолекулярные соединения живой природы называют б и о л о г и ч е с к и м и полимерами, или б и о п о л и м е р а м и. Перечень их не так велик — это белки, углеводы, нуклеиновые кислоты, сложные липиды. Биополимеры образуются в процессе биосинтеза в клетках и являются важнейшими составными частями всех живых организмов.

В последние десятилетия достигнуты успехи в установлении пространственного строения биополимеров, с которым связаны их биологические функции. Активно развивается направление по изучению сложных образований, состоящих из макромолекул разных типов, так называемых смешанных биополимеров. В их состав входят углеводные и белковые, углеводные и липидные, белковые и липидные и другие сочетания биополимеров. Изучение их структуры необходимо для познания важнейших биологических процессов. Например, смешанные биополимеры, состоящие из углеводных и белковых компонентов, — г л и к о п р о т е и н ы — играют важную роль в создании иммунитета, участвуют в процессе свертывания крови и определяют ее группу. Строение сложных структурных образований можно установить

только благодаря современным высокоразрешающим физико-химическим методам исследования.

Биологические функции биополимеров изучаются в ряде дисциплин медико-биологического профиля и особенно в биохимии. Основная задача настоящего курса — изучение строения и химических свойств этих соединений.

Глава 11

α-АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

Белки как основа всего живого были издавна в центре внимания естественных наук. Более чем двухсотлетняя история химии белка наполнена непрерывным совершенствованием экспериментальных методов и богата различными теоретическими концепциями. Среди ученых многих стран, внесших большой вклад в развитие химии белка (Э. Фишер, Т. Курциус, М. Бергман, Ф. Сенгер, П. Эдман и др.), достойное место занимают наши соотечественники — А. Я. Данилевский, Н. Д. Зелинский, В. С. Садиков, Д. Л. Талмуд и др.

Николай Дмитриевич Зелинский (1861—1953) — академик, Герой Социалистического Труда, советский химик-органик, его имя носит Институт органической химии АН СССР. Труды Н. Д. Зелинского по химии углеводородов и нефти имели большое значение для становления химической промышленности. Н. Д. Зелинский создал общий метод синтеза α-аминокислот (реакция Зелинского—Стадникова), являющихся основными структурными элементами пептидов и белков.

Химия белка — особая область, которая никогда не была только «химической», а всегда соединяла в себе идеи и методы биологии, медицины, химии и физики. Белки составляют материальную основу химической деятельности клетки. Функции белков в природе универсальны. Среди них различают ферменты, гормоны, структурные (кератин, фиброин, коллаген), транспортные (гемоглобин, миоглобин), двигательные (актин, миозин), защитные (иммуноглобулины), запасные (казеин, яичный альбумин) белки, токсины (змеиные яды, дифтерийный токсин). Названию белки, наиболее принятому в отечественной литературе, соответствует термин протеины (от греч. proteios — первый).

В зависимости от величины молекулярной массы различают пептиды и белки. Пептиды имеют меньшую молекулярную массу, чем белки. В биологическом плане пептиды отличаются от белков более узким спектром функций. Наиболее характерна для пептидов регуляторная функция (гормоны, антибиотики, токсины, ингибиторы и активаторы ферментов, переносчики ионов через мембраны и т. д.). Долгое время пептиды считали «осколками» белков, образующимися в организме. Начиная с середины XX в., когда было расшифровано строение, а затем синтезирован первый пептидный гормон — окситоцин, химия пептидов приобрела

самостоятельное значение. Большой интерес вызывает недавно открытая группа пептидов головного мозга — нейропептидов. Они влияют на процессы обучения и запоминания, регулируют сон, обладают обезболивающей функцией; прослеживается связь некоторых нервно-психических заболеваний, например шизофрении, с содержанием тех или иных пептидов в мозге. Открытие нейропептидов явилось блестящим подтверждением гениальных предвидений Ф. Энгельса, И. М. Сеченова, И. П. Павлова о материальной основе функций мозга.

В настоящее время достигнуты большие успехи в изучении проблемы соотношения структуры и функций белков, механизма их участия в важнейших процессах жизнедеятельности организма, понимании молекулярных основ патогенеза многих болезней.

К числу актуальных проблем современности относится химический синтез белка. Получение синтетическим путем аналогов природных пептидов и белков призвано способствовать решению таких вопросов, как выяснение механизма действия этих соединений в клетке, установление взаимосвязи их активности с пространственным строением, создание новых лекарственных средств, а также позволяет подойти к моделированию процессов, протекающих в организме.

Проблема химического синтеза белка, кроме того, тесно связана с задачей синтеза полноценных продуктов питания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), питание более половины населения нашей планеты не может быть признано удовлетворительным из-за недостатка белков. Темпы развития сельскохозяйственного производства не позволяют полностью удовлетворить потребность человечества в белках. Один из путей решения этой проблемы — создание искусственного пищевого белка. В этой области ведутся широкие исследования, в результате которых возникло и развивается производство кормовых дрожжей на основе углеводородов нефти и отходов промышленности. Полученная белковая масса используется как корм в животноводстве. В решение задачи создания искусственной белковой пищи для человека большой вклад внес академик А. Н. Несмеянов.

Александр Николаевич Несмеянов (1899—1980) — выдающийся советский химик-органик, основатель новой области химии — элементоорганической химии, президент АН СССР, Герой Социалистического Труда, лауреат Ленинской и Государственной премий СССР, инициатор исследований в области искусственной пищи.

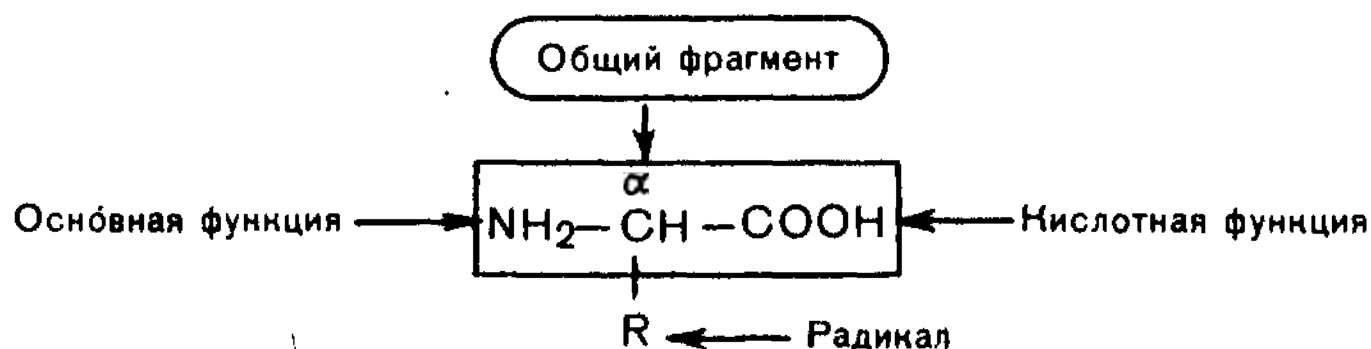
11.1. α-АМИНОКИСЛОТЫ

11.1.1. Классификация

Многообразные пептиды и белки состоят из остатков α-аминокислот. Общее число встречающихся в природе аминокислот достигает 300, однако некоторые из них обнаружены лишь в определенном сообществе или даже в одном организме. Среди

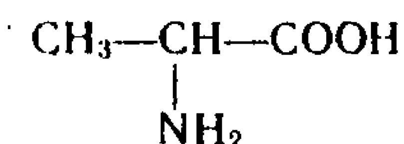
них выделяется группа из 20 наиболее важных α-аминокислот, постоянно встречающихся во всех белках (табл. 11.1).

α-Аминокислоты — гетерофункциональные соединения. Они обязательно содержат карбоксильную группу и аминогруппу, находящиеся у одного и того же атома углерода.

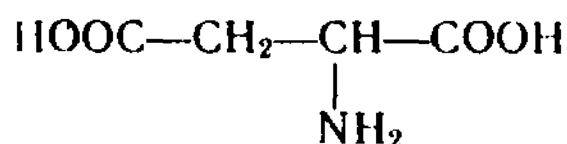


В твердом состоянии и водных растворах при нейтральных значениях pH α-аминокислоты существуют преимущественно в виде внутренних солей (диполярных ионов, см. 11.1.3).

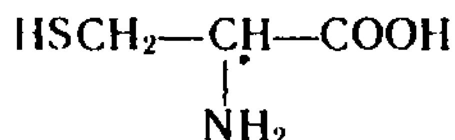
Названия α-аминокислот строятся по заместительной номенклатуре, но обычно используются их тривиальные названия.



2-Аминопропановая (α-аминопропионовая) кислота, α-а л а н и н



2-Аминобутандиовая (аминоянтарная) кислота, а с п а р а г и н о в а я к и с л о т а



2-Амино-3-меркаптопропановая кислота, ц и с т е и н

Тривиальные названия α-аминокислот часто связаны с источниками выделения. Серин входит в состав фиброина шелка (от лат. serieus — шелковистый); тирозин впервые выделен из сыра (от греч. tyros — сыр); глутамин — из злаковой клейковины (от лат. gluten — клей); цистин — из камней мочевого пузыря (от греч. kystys — пузырь); аспарагиновая кислота — из ростков спаржи (от лат. asparagus — спаржа).

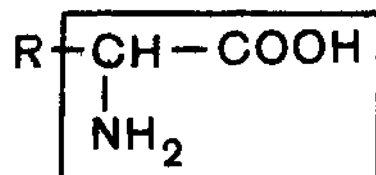
α-Аминокислоты — кристаллические вещества, растворимые в воде. Многие из них обладают сладким вкусом. Это свойство нашло отражение в названии первого гомолога в ряду α-аминокислот — г л и ц и н а, явившегося также первой α-аминокислотой, обнаруженной в природном материале.

В 1820 г. А. Браконно после кипячения в воде различных тканей (кожа, сухожилия, хрящи) выделил из растворов «зернистые кристаллы» вещества, названного за сладкий вкус гликоколом, который впоследствии стал именоваться глицином.



Медико-биологическое значение α-аминокислот. Основным источником α-аминокислот для живого организма служат пищевые белки. Многие α-аминокислоты синтезируются в организме, некоторые же необходимые для синтеза белков α-аминокислоты не синтезируются в организме и должны поступать извне. Такие аминокислоты называют *незаменимыми:* валин, лейцин, изолейцин,

Таблица 11.1. **Важнейшие α-аминокислоты**



Строение R	Название	Сокращенное название аминокислотного остатка[1]
Алифатические		
H–	Глицин	Gly
CH_3-	Аланин	Ala
$(CH_3)_2CH-$	Валин[2]	Val
$(CH_3)_2CH-CH_2-$	Лейцин[2]	Leu
$CH_3-CH_2-CH(CH_3)-$	Изолейцин[2]	Ile
Содержащие OH-группу		
$HO-CH_2-$	Серин	Ser
$CH_3-CHOH-$	Треонин[2]	Thr
Содержащие COOH-группу		
$HOOC-CH_2-$	Аспарагиновая	Asp
$HOC-CH_2-CH_2-$	Глутаминовая	Glu
Содержащие NH_2CO-группу		
NH_2CO-CH_2-	Аспарагин	Asn
$NH_2CO-CH_2-CH_2-$	Глутамин	Gln
Содержащие NH_2-группу		
$NH_2-(CH_2)_3-CH_2-$	Лизин[2]	Lys
$NH_2-C(=NH)-NH-(CH_2)_2-CH_2-$	Аргинин	Arg

[1] Для записи аминокислотных остатков в макромолекулах пептидов и белков используют трехбуквенные (иногда однобуквенные) сокращения их тривиальных названий.

[2] Незаменимые α-аминокислоты.

Строение R	Название	Сокращенное название аминокислотного остатка[1]
Серусодержащие		
$HS-CH_2-$	Цистеин	Cys
$CH_3-S-CH_2-CH_2-$	Метионин[2]	Met
Ароматические		
$C_6H_5-CH_2-$	Фенилаланин[2]	Phe
$HO-C_6H_4-CH_2-$	Тирозин	Tyr
Гетероциклические		
CH_2- (индол, N–H)	Триптофан[2]	Trp
CH_2- (имидазол, N, N–H)	Гистидин	His
Иминокислота		
COOH (пирролидин, N–H) (полная формула)	Пролин	Pro

[1] Для записи аминокислотных остатков в макромолекулах пептидов и белков используют трехбуквенные (иногда однобуквенные) сокращения их тривиальных названий.
[2] Незаменимые α-аминокислоты.

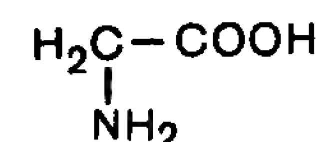
лизин, треонин, метионин, фенилаланин, триптофан (см. табл. 11.1). При некоторых, чаще всего врожденных, заболеваниях перечень незаменимых кислот расширяется. Например, при *фенилкетонурии* человеческий организм не синтезирует еще одну α-аминокислоту — тирозин, который в организме здоровых людей получается при гидроксилировании фенилаланина.

α-Аминокислоты занимают ключевое положение в азотистом обмене. Многие из них используются в медицинской практике в качестве лекарственных средств, влияющих на тканевой обмен. Так, глутаминовая кислота применяется для лечения заболеваний центральной нервной системы, метионин и гистидин — лечения и предупреждения заболеваний печени, цистеин — глазных болезней и т. п.

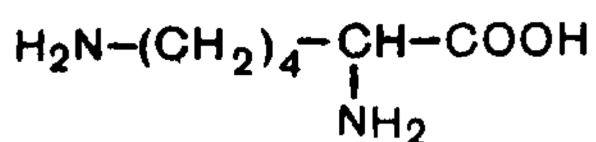
α-Аминокислоты классифицируют несколькими способами в зависимости от признака, положенного в основу их деления на группы.

Одним из классификационных признаков служит химическая природа радикала R. По этому признаку α-аминокислоты делятся на алифатические, ароматические и гетероциклические (см. табл. 11.1).

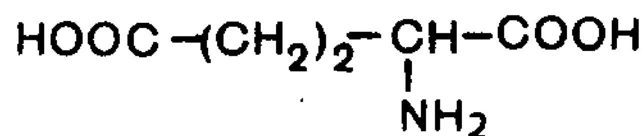
Алифатические α-аминокислоты составляют наиболее многочисленную группу. Внутри этой группы их подразделяют с привлечением дополнительных классификационных признаков. Например, в зависимости от числа карбоксильных групп и аминогрупп в молекуле выделяют нейтральные (одна NH_2- и одна COOH-группы), основные (две NH_2- и одна COOH-группы) и кислые (одна NH_2- и две COOH-группы) аминокислоты.



Глицин (нейтральная)



Лизин (основная)

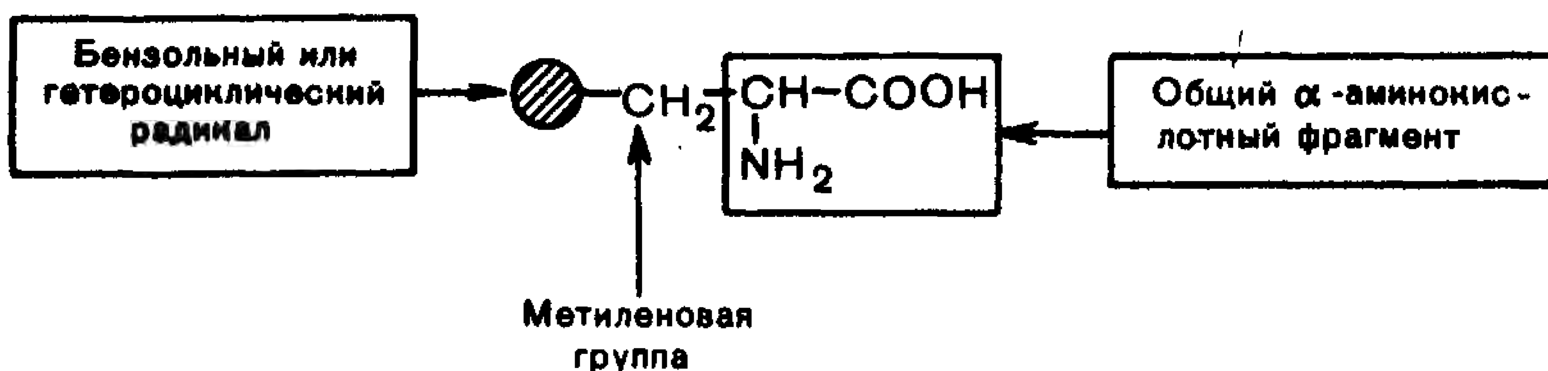


Глутаминовая кислота (кислая)

Заметим, что в группе алифатических нейтральных α-аминокислот число атомов углерода в цепи не бывает выше 6. При этом не существует α-аминокислоты с четырьмя атомами углерода в цепи, а α-аминокислоты с пятью и шестью атомами углерода имеют только разветвленное строение (валин, лейцин, изолейцин).

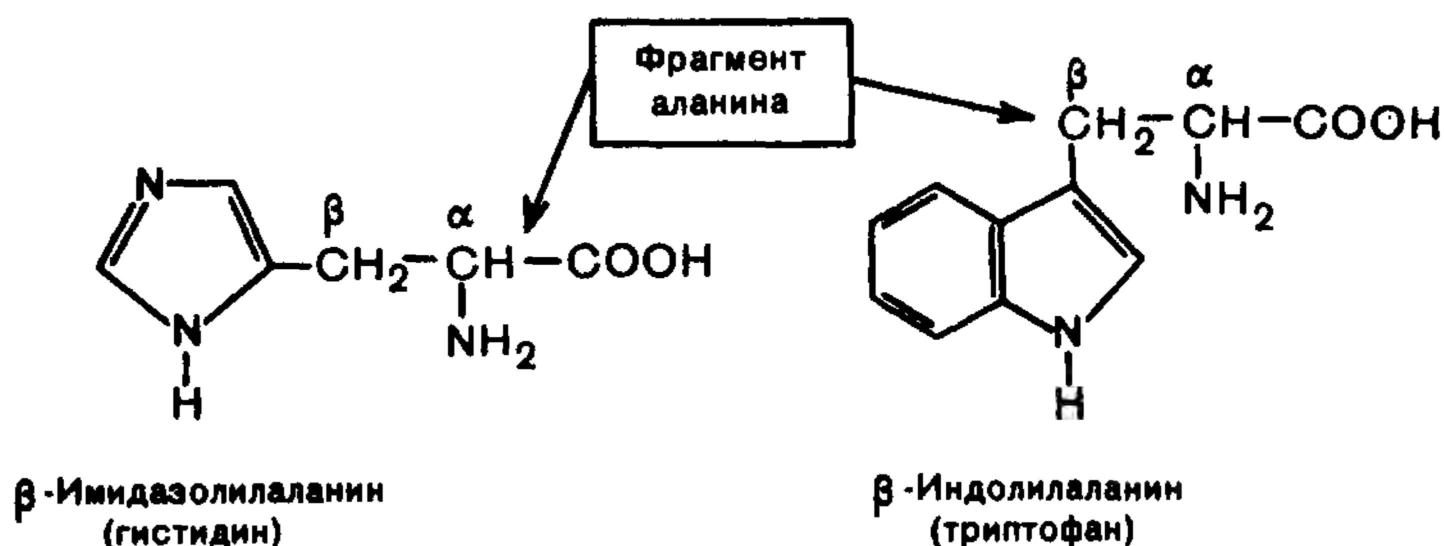
В алифатическом радикале могут содержаться «дополнительные» функциональные группы, например гидроксильная (серин, треонин), карбоксильная (аспарагиновая и глутаминовая кислоты), тиольная (цистеин), амидная (аспарагин, глутамин) группы.

Ароматические и гетероциклические α-аминокислоты построены таким образом, что бензольные и гетероциклические кольца в них отделены от общего α-аминокислотного фрагмента метиленовой группой $—CH_2—$.

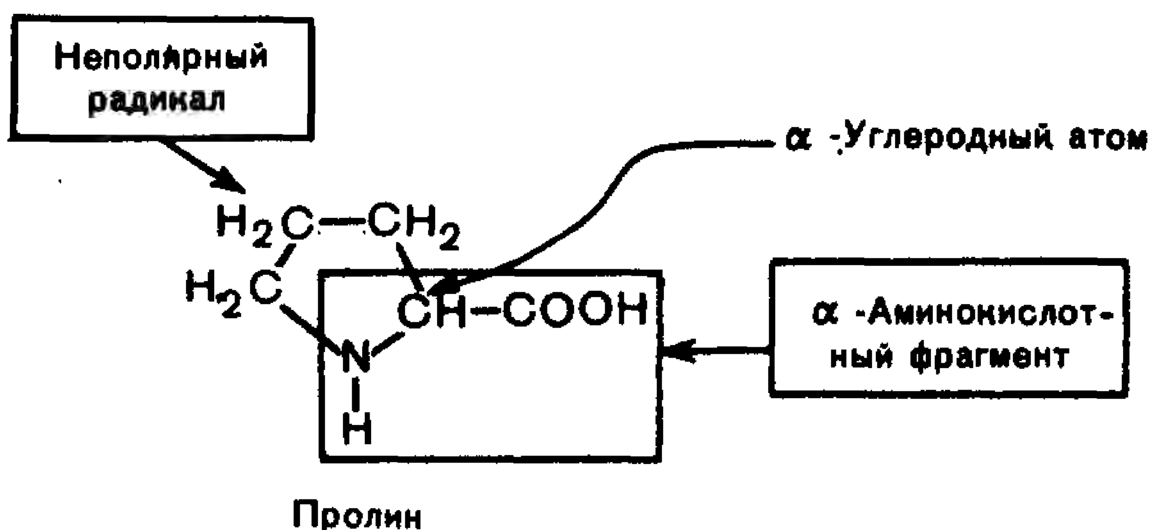


Разделяющее метиленовое звено играет важную роль при формировании пространственной структуры белковой макромолекулы, в состав которой входят ароматические или гетероциклические α-аминокислоты. За счет метиленовой группы расширяется возможность вращения плоских циклических систем и таким образом уменьшаются затруднения в их пространственном размещении.

Ароматические и гетероциклические α-аминокислоты можно рассматривать как β-замещенные производные аланина.



К группе гетероциклических α-аминокислот относят также иминокислоту п р о л и н, в которой α-аминокислотный фрагмент включен в пирролидиновый цикл.

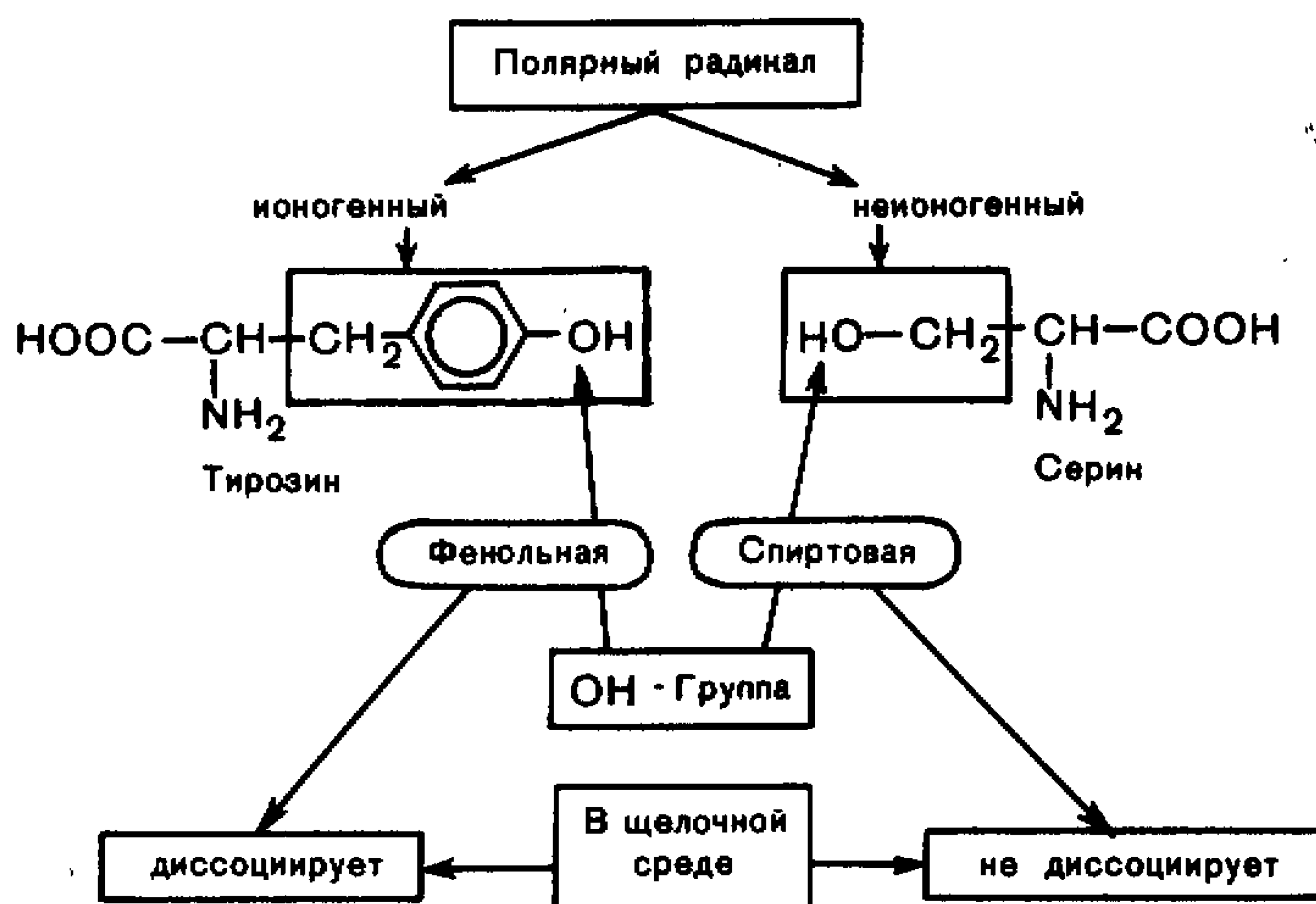


Пролин

В химии α-аминокислот большое внимание уделяется строению и свойствам радикалов R, которые играют важную роль в формировании структуры белков и выполнении ими биологических функций. При этом рассматриваются такие характеристики, как полярность радикалов, наличие в них функциональных групп и способность этих групп к ионизации.

В зависимости от характера бокового радикала α-аминокислоты делятся на две группы: с *неполярными* (гидрофобными) и *полярными* (гидрофильными) радикалами. К первой группе

относятся α-аминокислоты с алифатическим (аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин) и ароматическим (фенилаланин, триптофан) боковыми радикалами. Ко второй группе принадлежат α-аминокислоты, у которых в радикале имеются полярные функциональные группы, способные к ионизации (ионогенные) или не способные переходить в ионное состояние (неионогенные) в условиях организма. Например, в тирозине гидроксильная группа ионогенная (имеет фенольный характер), в серине — неионогенная (имеет спиртовую природу).

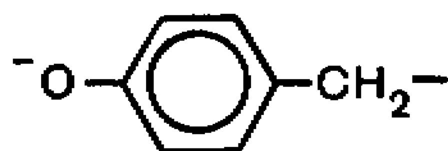


Полярные α-аминокислоты с ионогенными группами в радикалах в определенных условиях могут находиться в ионном состоянии, т. е. нести отрицательный или положительный заряды.

а) отрицательный заряд

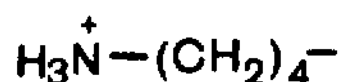
Аспарагиновая кислота 

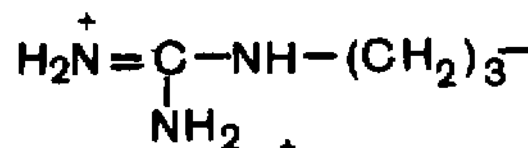
Глутаминовая кислота 

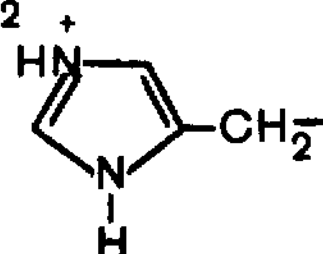
Тирозин 

Цистеин 

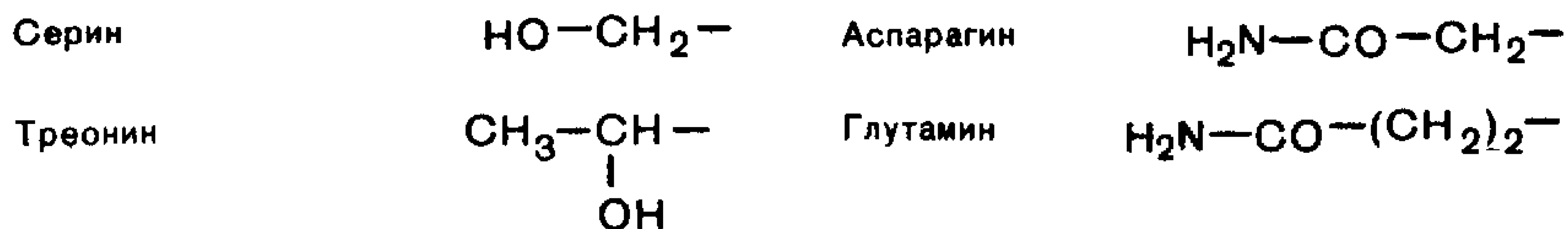
б) положительный заряд

Лизин 

Аргинин 

Гистидин 

В белках ионогенные группы радикалов, как правило, располагаются на поверхности макромолекул и обусловливают ионные (электростатические) взаимодействия (см. 11.4). В роли полярных неионогеннных групп в радикалах часто выступают спиртовые гидроксильные или амидные группы.

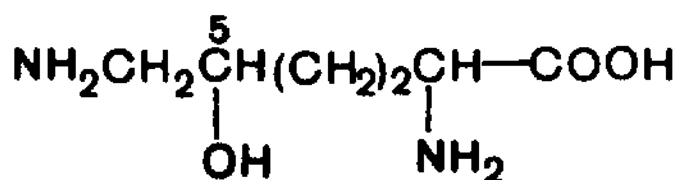


Полярные неионогенные радикалы могут располагаться как на поверхности, так и внутри белковых молекул. Они участвуют в образовании водородных связей с другими полярными группами.

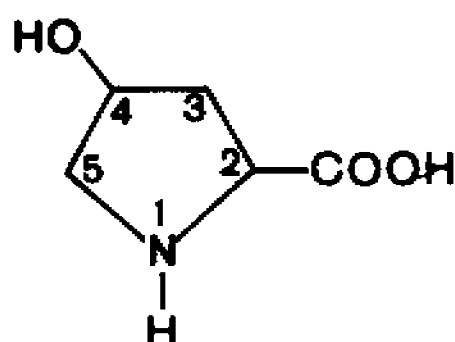


Модифицированные α-аминокислоты. Некоторые α-аминокислоты, находясь в составе белков, могут вступать в определенные химические реакции, приводящие к изменению строения радикала, т. е. подвергаться химической модификации. Такие кислоты выделены из гидролизатов белков. Непосредственно в синтезе белков они не участвуют. Как правило, химическая модификация радикалов аминокислотных остатков в составе белков сводится к тем или иным окислительным превращениям.

Гидроксилирование. В результате этого процесса в боковой радикал вводится гидроксильная группа, как это характерно например для лизиновых и пролиновых остатков в молекуле коллагена (см. 11.3).



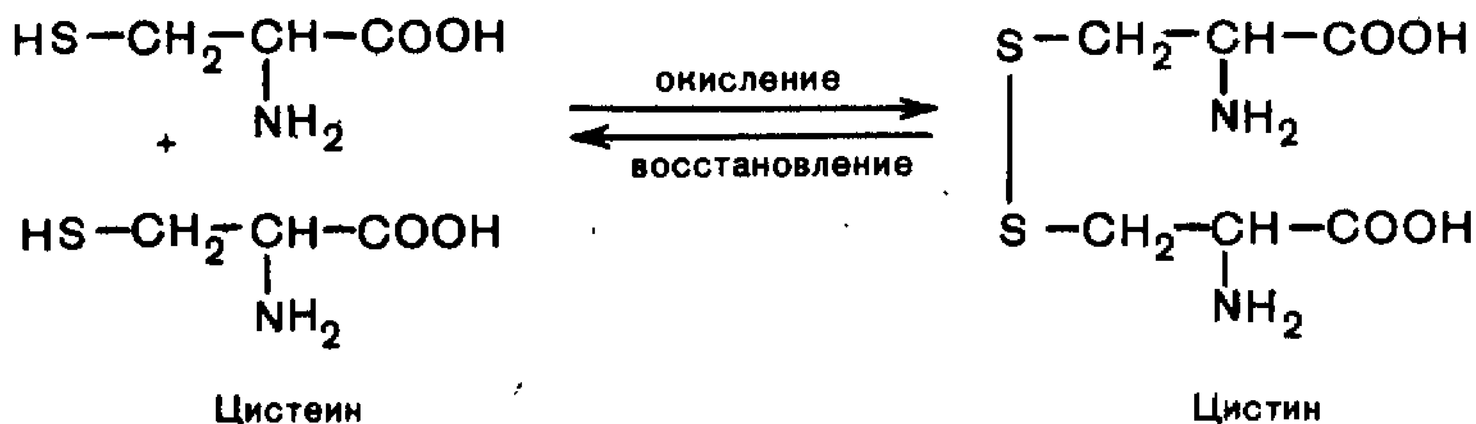
5-Гидроксилизин



4-Гидроксипролин

Ферментативное гидроксилирование остатка пролина происходит с участием аскорбиновой кислоты (витамина С), играющей роль кофермента.

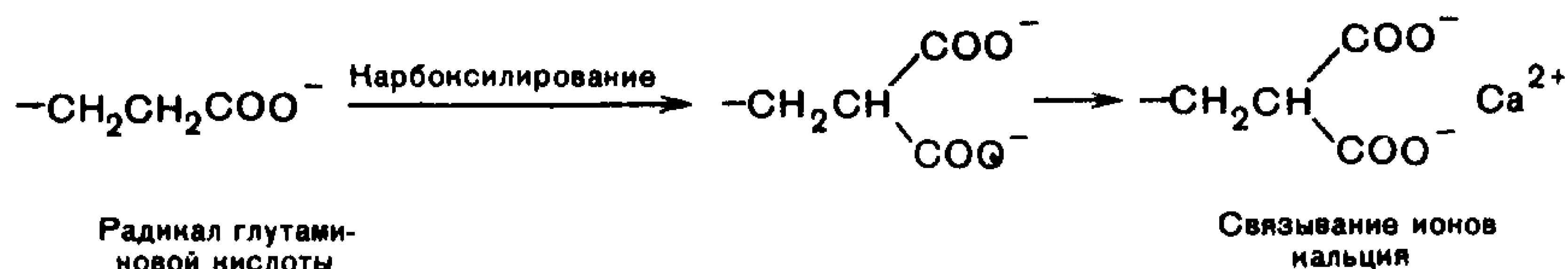
Окисление тиогрупп. Этот процесс лежит в основе взаимопревращений цистеиновых и цистиновых остатков, обеспечивающих ряд окислительно-восстановительных процессов в клетке. Цистеин, как и все тиолы (см. 6.3), легко окисляется с образованием дисульфида — цистина. Дисульфидная связь в цистине легко восстанавливается с образованием цистеина.



Благодаря способности тиольной группы к легкому окислению, цистеин выполняет защитную функцию при воздействии на организм веществ с высокой окислительной способностью. Кроме того, он был первым лекарственным средством, проявившим противолучевое действие. В эксперименте иа крысах показано, что применение цистеина для лечения острой лучевой болезни приводит к повышению выживаемости животных, а введение его перед облучением уменьшает степень лучевого поражения. Цистин используется в фармацевтической практике в качестве стабилизатора лекарственных препаратов.

Превращение цистеина в цистин приводит к образованию в белках дисульфидных связей (см. 11.3).

Карбоксилирование. Этот вид модификации имеет большое значение для свертывания крови. Карбоксильная группа, введенная в радикал остатка глутаминовой кислоты в составе белка протромбина, обусловливает связывание ионов Ca^{2+} и тем самым превращение протромбина в тромбин. Карбоксилирование происходит с участием кофермента, в роли которого выступает витамин К (см. 14.2.2).

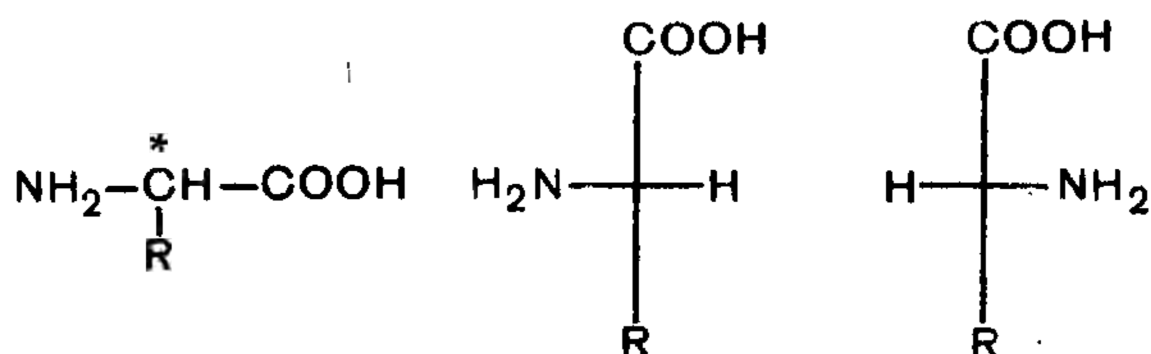


11.1.2. Стереоизомерия

Принцип построения α-аминокислот, т. е. нахождение у одного и того же атома углерода двух различных функциональных групп, радикала и атома водорода, уже сам по себе предопределяет хиральность α-углеродного атома. Исключение составляет простейшая α-аминокислота глицин NH_2CH_2COOH, не имеющая углеводородного радикала R и соответственно центра хиральности.

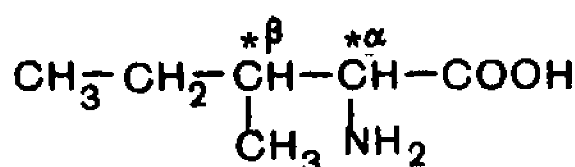
Относительная конфигурация α-аминокислот определяется, как и у гидроксикислот, по конфигурационному стандарту — глицериновому альдегиду — с использованием «гидроксикислотного» ключа. Расположение в (правильно построенной!) проекционной формуле Фишера аминогруппы слева (как OH-группы в L-глицериновом альдегиде) соответствует L-конфигурации, справа — D-конфигурации хирального атома углерода (см. 3.2.4). По R, S-системе обозначений α-углеродный атом у всех α-аминокислот L-ряда имеет S-, а у D-ряда — R-конфигурацию (исключение составляет цистеин).

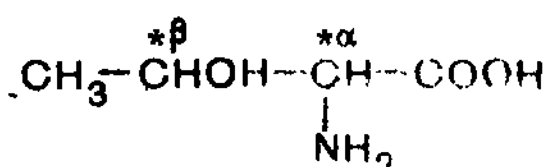
Большинство α-аминокислот содержит один асимметрический атом углерода и существует в виде двух оптически активных энантиомеров и одного оптически неактивного рацемата. Почти все природные α-аминокислоты принадлежат к L-ряду.

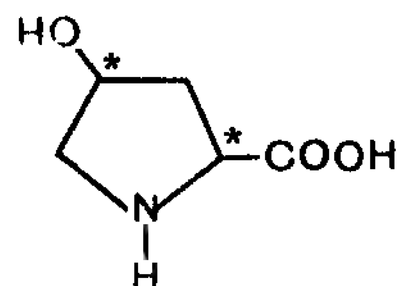


α-Аминокислота L-α-аминокислота D α аминокислота

α-Аминокислоты — изолейцин, треонин, 4-гидроксипролин — содержат по два центра хиральности.



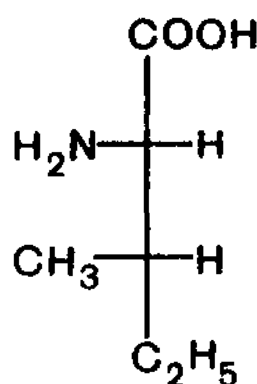


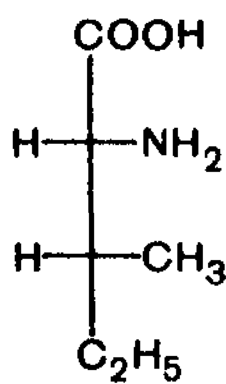


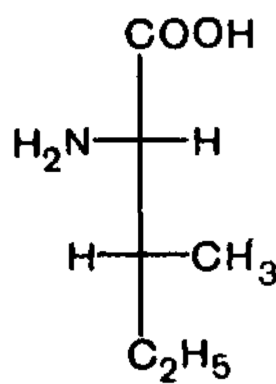
Изолейцин Треонин 4-Гидроксипролин

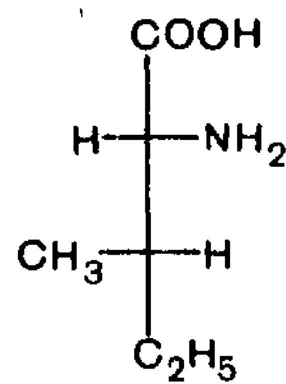
Эти аминокислоты могут существовать в виде четырех диастереомеров, представляющих собой две пары энантиомеров, каждая из которых образует рацемат. Из четырех стереоизомеров для построения белков человеческого организма используется только один.

В состав белков входит L-изолейцин с S-конфигурацией обоих асимметрических атомов углерода C-α и C-β. В названии той пары энантиомеров, L-изомер которой не является структурным элементом белков, используется приставка *алло-* (от греч. allos — другой).



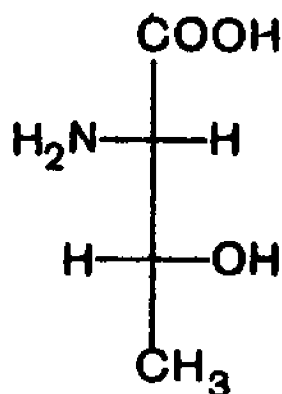


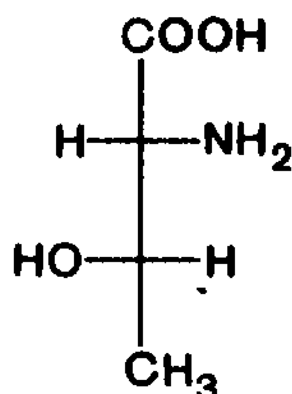


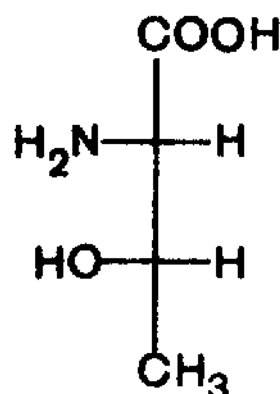


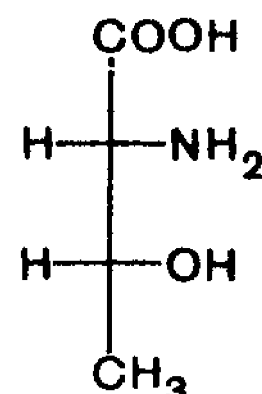
L-изолейцин D-изолейцин L-*алло*-изолейцин D-*алло*-изолейцин

У входящего в состав белков L-треонина атом C-α имеет S-, а C-β — R-конфигурацию.



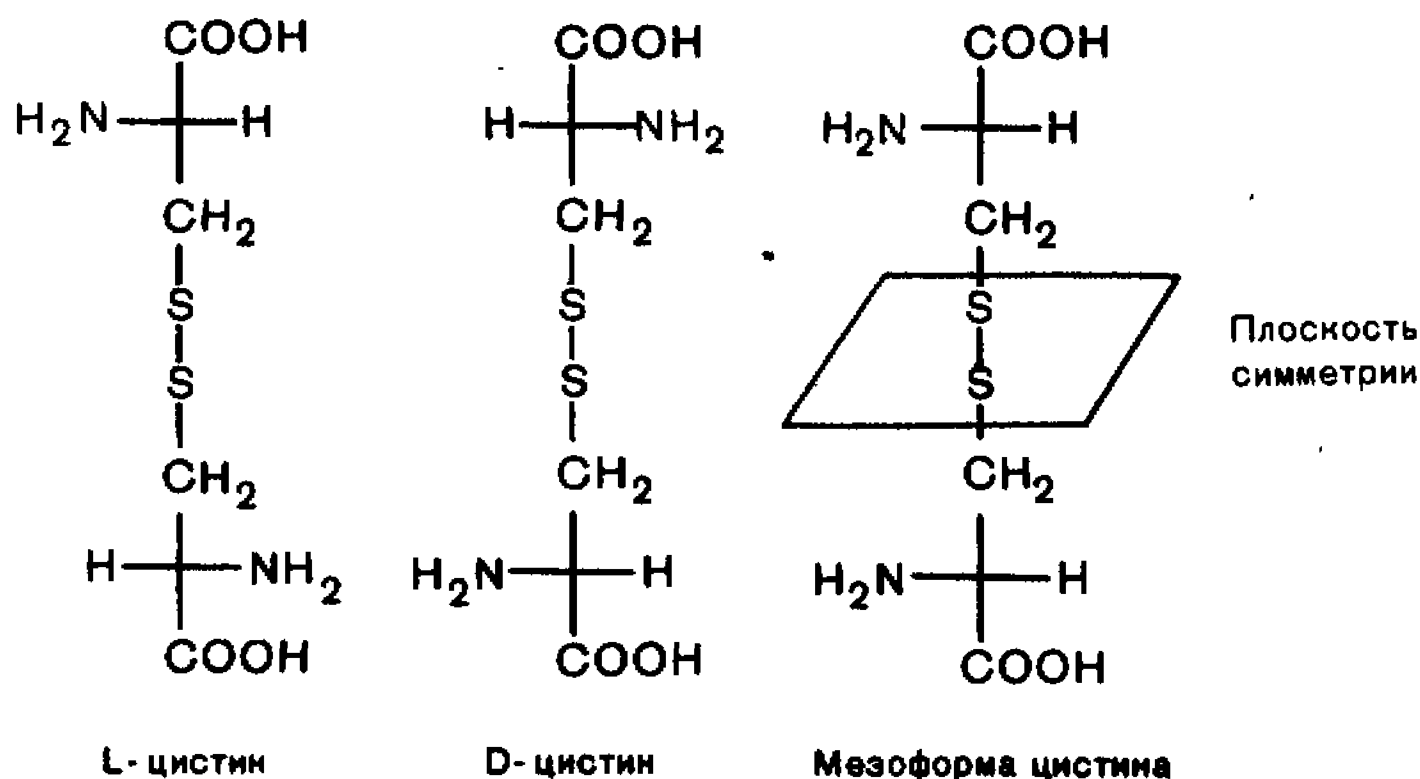






L-треонин D-треонин L-*алло*-треонин D-*алло*-треонин

Два центра хиральности содержатся и в молекуле цистина, но число стереоизомеров у него равно трем из-за наличия плоскости симметрии. Мезоформа (см. 3.2.5) цистина оптически неактивна.





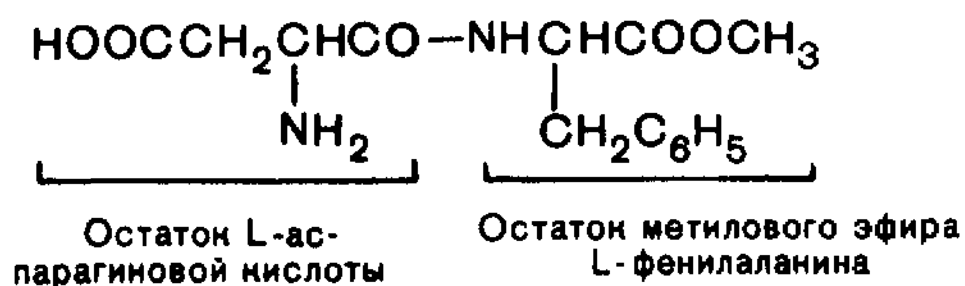
α-Аминокислоты D- и L-стереохимических рядов. Использование для построения белков человеческого организма только одного вида стереоизомеров α-аминокислот, а именно L-энантиомеров, имеет важнейшее значение для формирования пространственной структуры белков. С этим непосредственно связана стереоспецифичность действия ферментов. Макромолекулы ферментов, построенные из α-аминокислот, т. е. хирального материала, в целом являются хиральными и поэтому вступают во взаимодействие только с теми субстратами, которые также имеют определенную конфигурацию.

α-Аминокислоты D-ряда называют иногда «неприродными», так как они не используются для построения белков человеческого организма. D-α-аминокислоты встречаются во многих природных пептидах, продуцируемых микроорганизмами, например в антибиотиках (грамицидин, актиномицин, полимиксин), а также в составе биополимеров клеточной стенки бактерий, например остаток D-глутаминовой кислоты — в оболочке бактерий сибирской язвы.

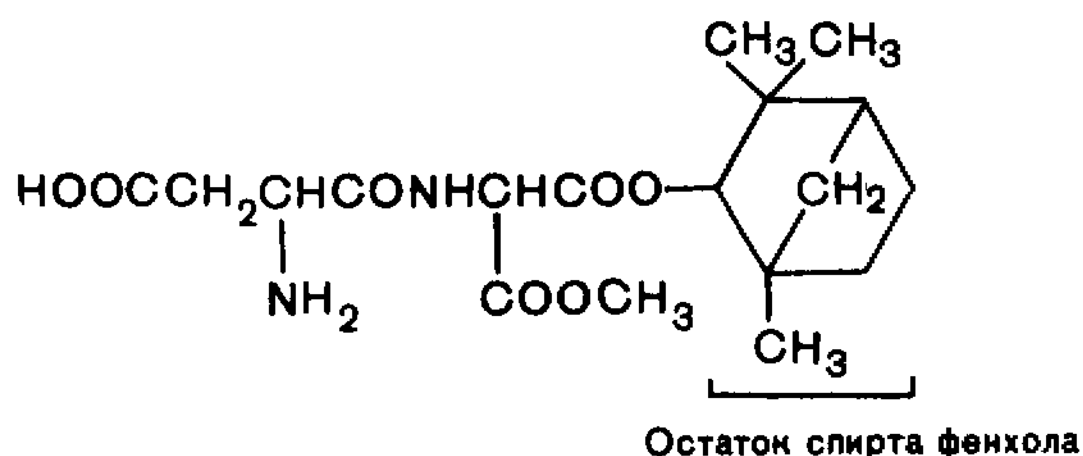
Против этого вида бактерий бессильны расщепляющие ферменты человека и животных.

α-Аминокислоты, относящиеся к разным стереохимическим рядам, различаются по вкусу. Например, D-глутаминовая кислота безвкусна, а L-глутаминовая кислота имеет вкус мяса. Поэтому L-глутаминовую кислоту, получаемую при гидролизе клейковины пшеницы, применяют в виде глутамата натрия как вкусовую добавку к пищевым концентратам. Сладкий вкус имеют, как правило, изомеры D-ряда: валин, лейцин, треонин,

метионин, аспарагиновая кислота, тирозин, триптофан, гистидин. Их энантиомеры либо безвкусны, либо обладают горьким вкусом. Из изомеров L-ряда сладкими являются аланин, серин, пролин. В этом отношении α-аминокислоты привлекают серьезное внимание как возможные заменители сладких веществ углеводной природы в связи с проблемой диабета. В настоящее время в промышленном масштабе выпускается пищевое вещество а с п а р т а м, обладающее почти в 200 раз более сладким вкусом, чем сахароза, и имеющее аминокислотную природу. Аспартам — дипептид, состоящий из остатков L-аспарагиновой кислоты и метилового эфира L-фенилаланина.



Заметим, что самым сладким из известных в настоящее время веществ является дипептид, состоящий из остатка L-аспарагиновой кислоты и остатка аминомалоновой кислоты, одна из карбоксильных групп которой входит в состав метилового эфира, а другая — фенхилового эфира.

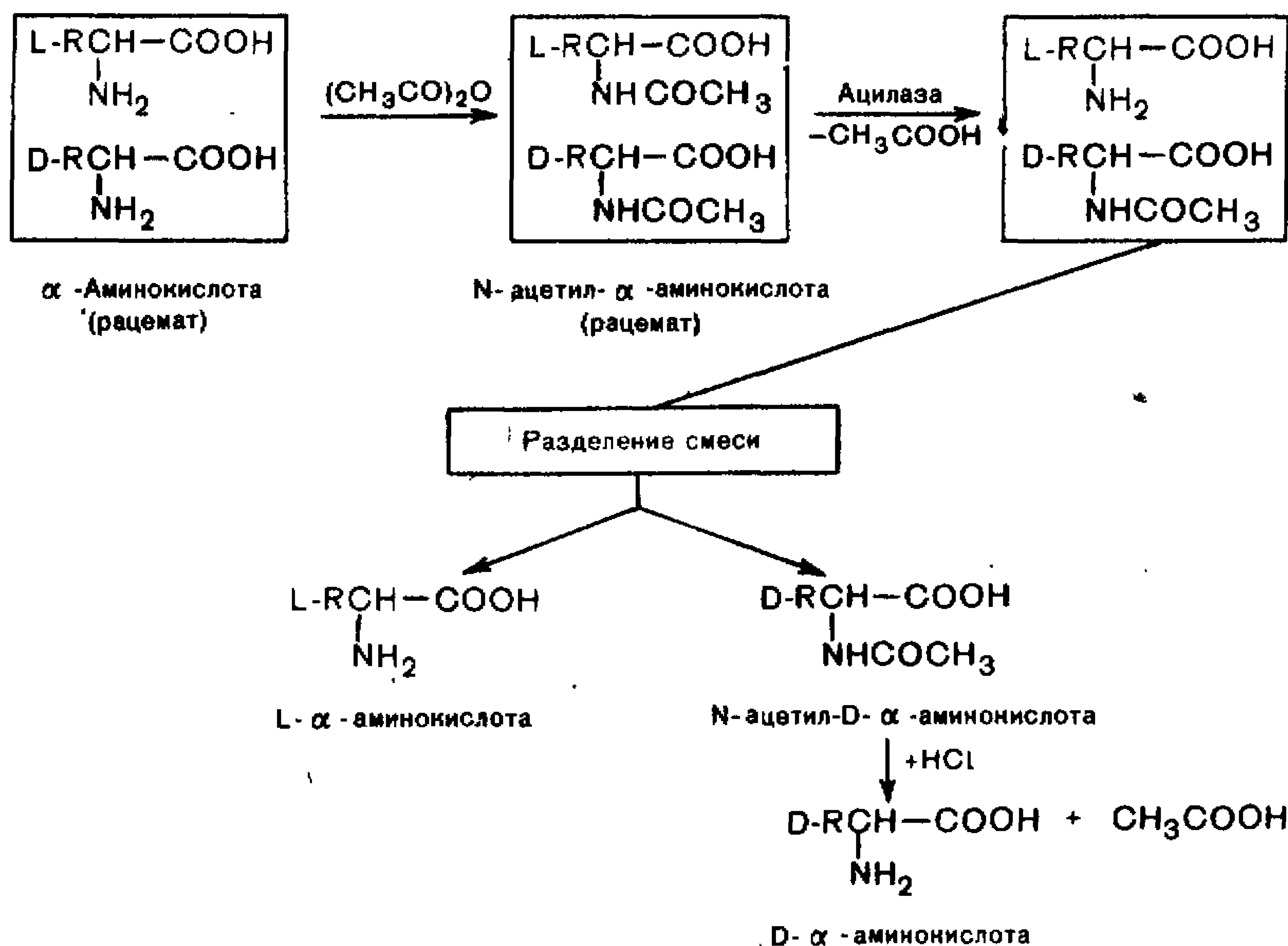


Это вещество слаще сахара в 33 000 раз и для придания сладкого вкуса пищевым продуктам его добавляют в долях миллиграмма.

Расщепление рацематов. Источником α-аминокислот L-ряда служат белки, которые подвергают для этого гидролитическому расщеплению. Синтетическим путем, например аммонолизом α-галогенкарбоновых кислот (см. 9.2.2); получаются только рацемические α-аминокислоты. В связи с большой потребностью в отдельных энантиомерах (для синтеза белков, лекарственных веществ и т. п.), разработаны химические методы расщепления синтетических рацемических α-аминокислот. Однако более предпочтительным является ферментативный способ расщепления с использованием ферментов *ацилаз*, способных гидролизовать N-ацетил-L-α-аминокислоты.

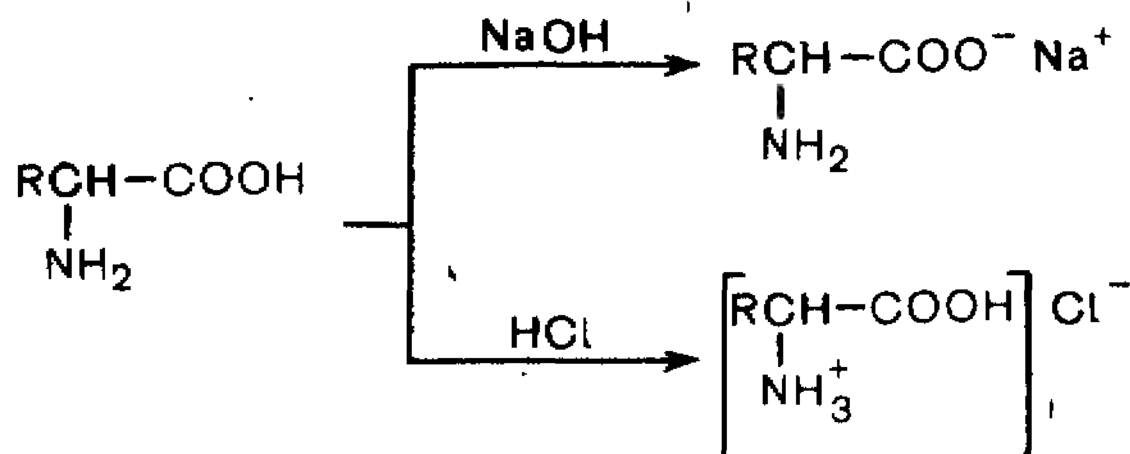
Смесь энантиомеров ацетилируют уксусным ангидридом и получают смесь N-ацетилпроизводных α-аминокислоты, которую

обрабатывают ферментом, выделенным из животного сырья (например, почек свиньи). При этом гидролизуются производные аминокислоты только L-ряда. Свободная аминокислота отличается от ацетилированной растворимостью: кислота растворяется как в кислотах, так и щелочах, а N-ацетил-α-аминокислота — только в щелочах. После отделения L-α-аминокислоты можно провести кислотный гидролиз и получить свободную D-α-аминокислоту.

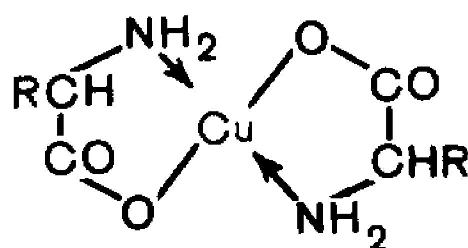


11.1.3. Кислотно-основные свойства

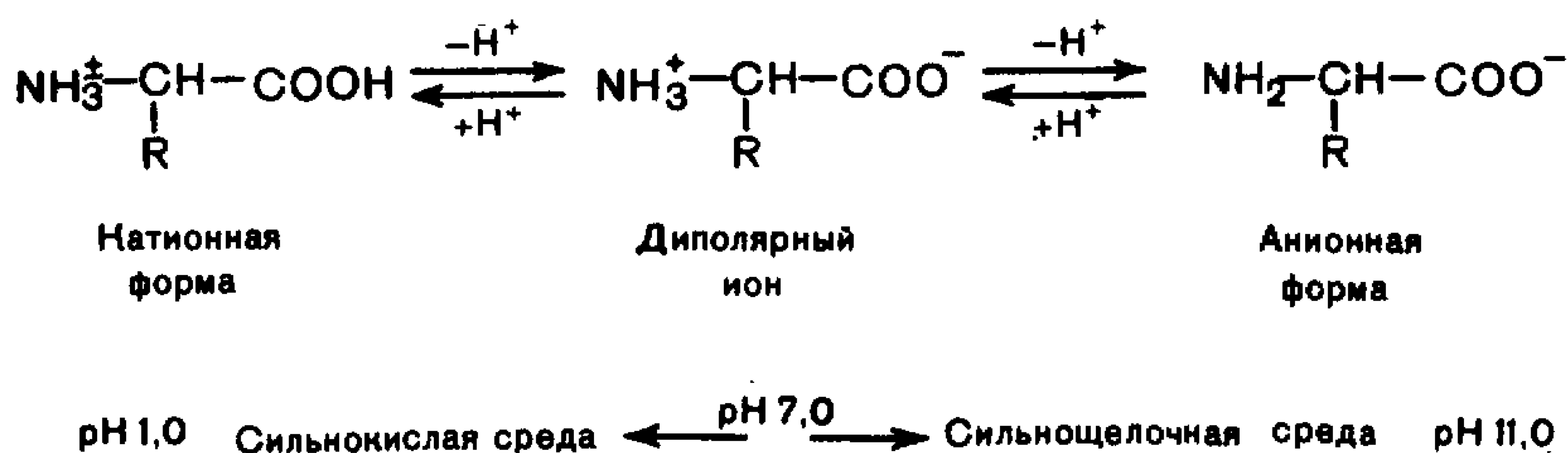
Амфотерность α-аминокислот обусловлена наличием в их молекулах функциональных групп кислотного (COOH) и оснóвного (NH_2) характера. Поэтому α-аминокислоты образуют соли как со щелочами, так и кислотами.



С катионами тяжелых металлов α-аминокислоты как бифункциональные соединения образуют внутрикомплексные соли, например, со свежеприготовленным гидроксидом меди (II) в мягких условиях получаются хорошо кристаллизующиеся хелатные соли меди (II) синего цвета (один из неспецифических способов обнаружения α-аминокислот).



В водном растворе α-аминокислота существует в виде равновесной смеси диполярного иона, катионной и анионной форм (обычно используемая запись строения α-аминокислоты в неионизированном виде служит лишь для удобства). Положение равновесия зависит от pH среды. Общим для всех α-аминокислот является преобладание катионных форм в сильнокислых (pH 1—2) и анионных — в сильнощелочных (pH 13—14) средах.



Ионное строение обусловливает некоторые особенности α-аминокислот: высокую температуру плавления (выше 200 °С), нелетучесть, растворимость в воде и нерастворимость в неполярных органических растворителях. Способность α-аминокислот растворяться в воде является важным фактором обеспечения их биологического функционирования — с нею связаны всасываемость α-аминокислот, их транспорт в организме и т. п.

Полностью протонированная α-аминокислота (катионная форма) с позиций теории Бренстеда является двухосновной кислотой, содержащей две кислотные группы: недиссоциированную карбоксильную группу и протонированную аминогруппу, характеризующиеся соответствующими значениями pK_{a_1} и pK_{a_2}. Отдавая один протон, такая двухосновная кислота превращается в слабую одноосновную кислоту — диполярный ион с одной кислотной NH_3^+-группой. Депротонирование диполярного иона приводит к получению анионной формы α-аминокислоты — ацилат-иону, являющемуся основанием Бренстеда. Значения pK_{a_1}, характеризующие кислотные свойства карбоксильной группы α-аминокислот, обычно лежат в интервале от 1 до 3; значения

pK_{a2}, характеризующие кислотность аммониевой группы, — от 9 до 10 (табл. 11.2).

Положение равновесия, т. е. соотношение различных форм α-аминокислоты, в водном растворе при определенных значениях pH существенно зависит от строения радикала, главным образом наличия в нем ионогенных групп, играющих роль дополнительных кислотных и оснóвных центров.

Значение pH, при котором концентрация диполярных ионов максимальна, а минимальные концентрации катионных и анионных форм α-аминокислоты равны, называется **изоэлектрической точкой** (pI). Значение pI в общем случае вычисляется по формуле:

$$pI = \frac{pK_{a_n} + pK_{a_{n+1}}}{2}$$

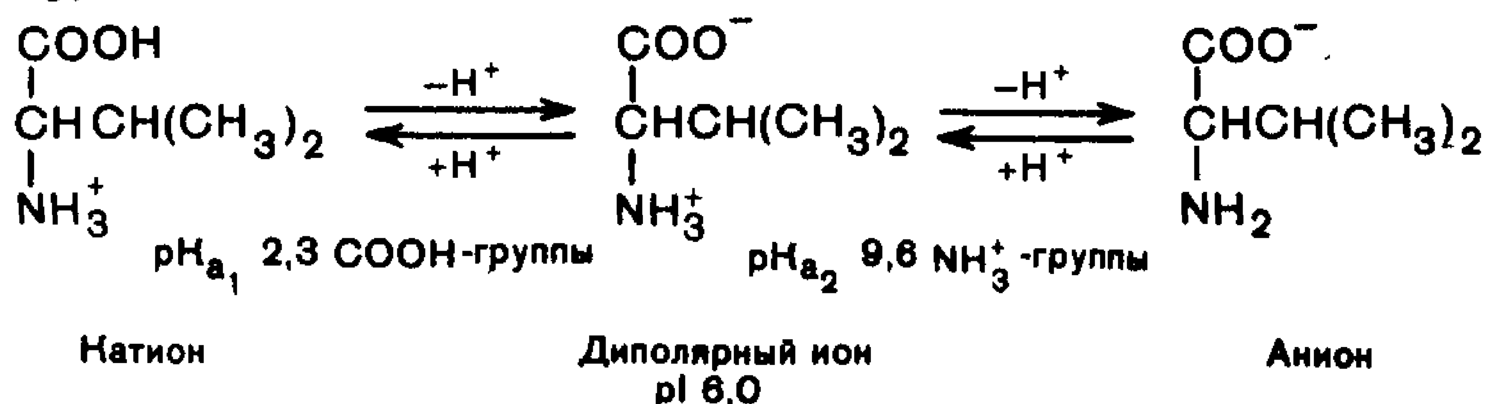
где n — максимальное число положительных зарядов в полностью протонированной α-аминокислоте. У глутаминовой кислоты $n=1$ и $pI = \frac{1}{2}(2{,}2+4{,}3)=3{,}2$; у валина $n=1$ и $pI=\frac{1}{2}(2{,}3+9{,}6)=5{,}95$; у лизина $n=2$ и $pI=\frac{1}{2}(9{,}0+10{,}5)=9{,}8$.

В изоэлектрической точке суммарный заряд молекулы α-аминокислоты равен 0. Диполярные ионы не перемещаются в электрическом поле. При значениях pH среды ниже значения pI катион α-аминокислоты (аммониевая форма) движется к катоду; при pH выше, чем pI, ацилат-ион α-аминокислоты перемещается к аноду. На этом основано разделение α-аминокислот методом электрофореза (см. 15.1).

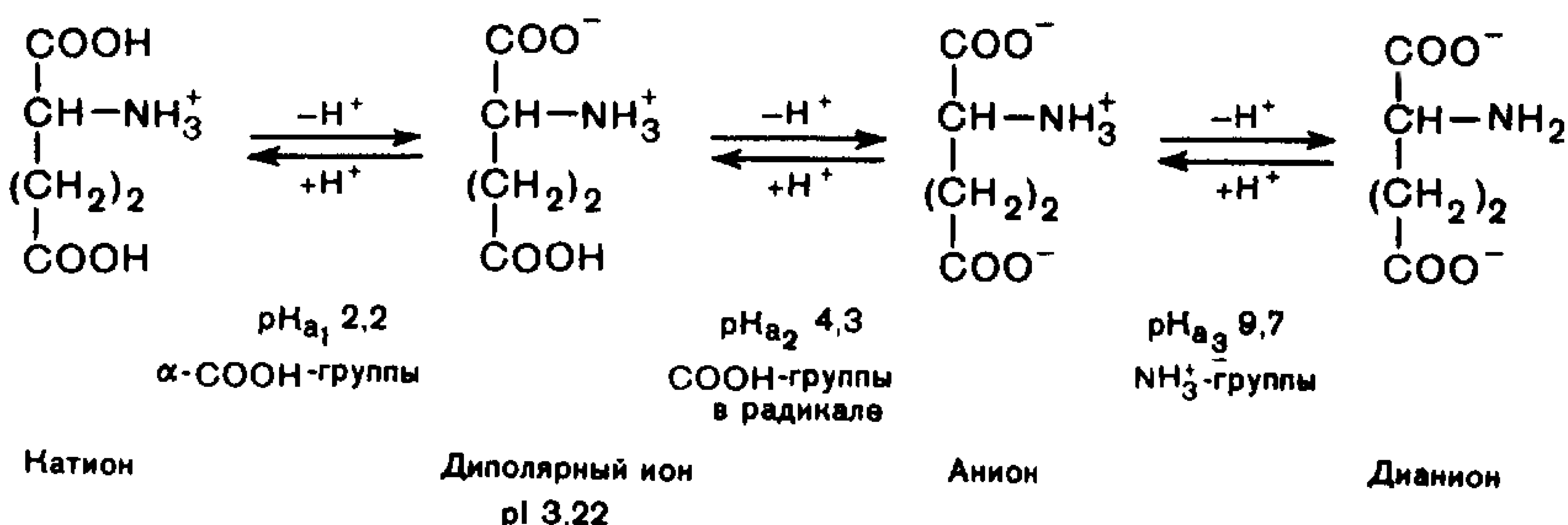
Таблица 11.2. **Кислотно-основные свойства важнейших α-аминокислот**

Кислоты	pK_a			pI
	—COOH	$—NH_3^+$	ионогенных групп в радикале	
Аланин	2,3	9,7		6,0
Аргинин	2,2	9,0	12,5	10,8
Аспарагин	2,0	8,8		5,4
Аспарагиновая	2,1	9,8	3,9	3,0
Валин	2,3	9,6		6,0
Глицин	2,3	9,6		6,0
Глутамин	2,2	9,1		5,7
Глутаминовая	2,2	9,7	4,3	3,2
Гистидин	1,8	9,2	6,0	7,6
Изолейцин	2,4	9,7		6,1
Лейцин	2,4	9,6		6,0
Лизин	2,2	9,0	10,45	9,8
Метионин	2,3	9,2		5,8
Пролин	2,0	10,6		6,3
Серин	2,2	9,2		5,7
Тирозин	2,2	9,1	10,1	5,7
Треонин	2,6	10,4		6,5
Триптофан	2,4	9,4		5,9
Фенилаланин	1,8	9,1		5,5
Цистеин	1,7	10,8	8,3	5,0

Нейтральные α-аминокислоты имеют значения pI несколько ниже 7 (5,5—6,3) вследствие большей способности к ионизации карбоксильной группы под влиянием —*I*-эффекта NH_3^+-группы. Например у валина изоэлектрическая точка находится при pH ~ 6.

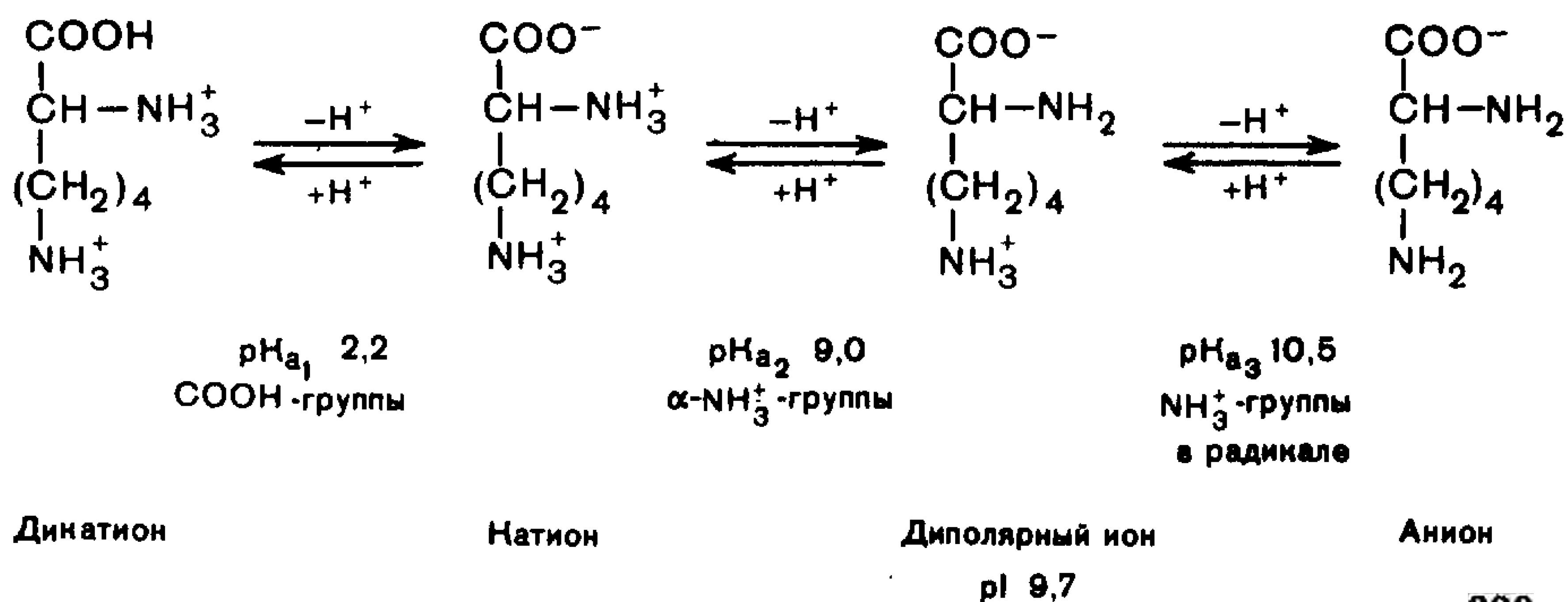


Кислые α-аминокислоты, имеющие в радикале дополнительную карбоксильную группу, в сильнокислой среде находятся в полностью протонированной форме. Они являются трехосновными кислотами (по Брендстеду), характеризующимися тремя значениями pK_a, как это видно на примере глутаминовой кислоты (pI 3,2).



У кислых α-аминокислот (аспарагиновой и глутаминовой) изоэлектрическая точка находится при pH много ниже 7 (см. табл. 11.2). В организме при физиологических значениях pH (например, pH крови 7,3—7,5, см. табл. 4.4) эти кислоты находятся в анионной форме, так как у них ионизированы обе карбоксильные группы.

Оснóвные α-аминокислоты имеют изоэлектрические точки в области pH выше 7. В сильнокислой среде они также представляют собой трехоснóвные кислоты, этапы ионизации которых показаны на примере лизина (pI 9,8).



В организме основные α-аминокислоты находятся в виде катионов, т. е. у них протонированы обе аминогруппы.

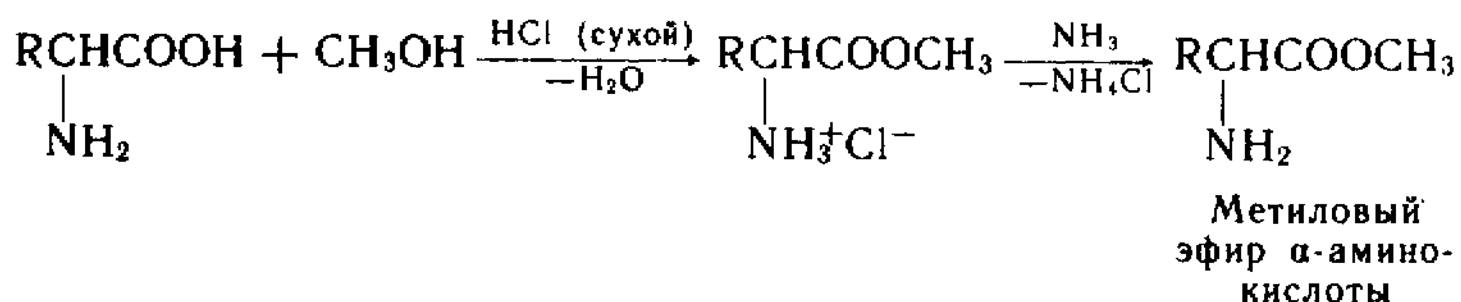
Содержащиеся в радикалах α-аминокислот другие ионогенные группы способны к ионизации при различных значениях pH. Например, фенольная гидроксильная группа в тирозине ионизирована при pH 10,1; тиольная группа в цистеине — при pH 8,1—8,3 и т. д. В целом ни одна α-аминокислота in vivo не находится в своей изоэлектрической точке и не попадает в состояние, отвечающее наименьшей растворимости в воде. Таким образом, α-аминокислоты в организме находятся в ионной форме.

Кислотно-основные свойства α-аминокислот обусловливают их разделение и идентификацию методом ионообменной хроматографии (см. 15.1).

11.1.4. Химические свойства

α-Аминокислоты как гетерофункциональные соединения вступают в реакции, характерные для карбоксильной группы и аминогруппы. Некоторые химические свойства α-аминокислот обусловлены наличием функциональных групп в радикале. В настоящем разделе рассматриваются реакции, имеющие практическое значение для идентификации и анализа α-аминокислот, а также реакции, используемые в химическом синтезе пептидов.

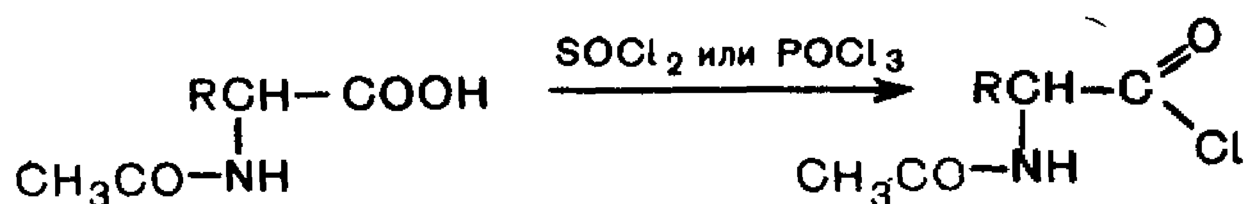
Образование эфиров. При этерификации α-аминокислот спиртами в присутствии кислотного катализатора (газообразный HCl) с хорошим выходом получаются сложные эфиры в виде гидрохлоридов. Для выделения свободных эфиров реакционную смесь обрабатывают газообразным аммиаком (все реактивы должны быть безводными во избежание гидролиза эфиров).



Сложные эфиры α-аминокислот не имеют диполярного строения, поэтому, в отличие от исходных кислот, они растворяются в органических растворителях и обладают летучестью. Так, глицин — кристаллическое вещество с высокой температурой плавления (292 °C), а ее метиловый эфир — жидкость с температурой кипения 130 °C. Впервые перегонка метиловых эфиров α-аминокислот была произведена Э. Фишером (1901). С этого момента эфирный метод широко вошел в практику разделения α-аминокислот, что открыло путь к анализу белковых гидролизатов. Анализ эфиров α-аминокислот проводят с помощью ГЖХ (см. 15.1).

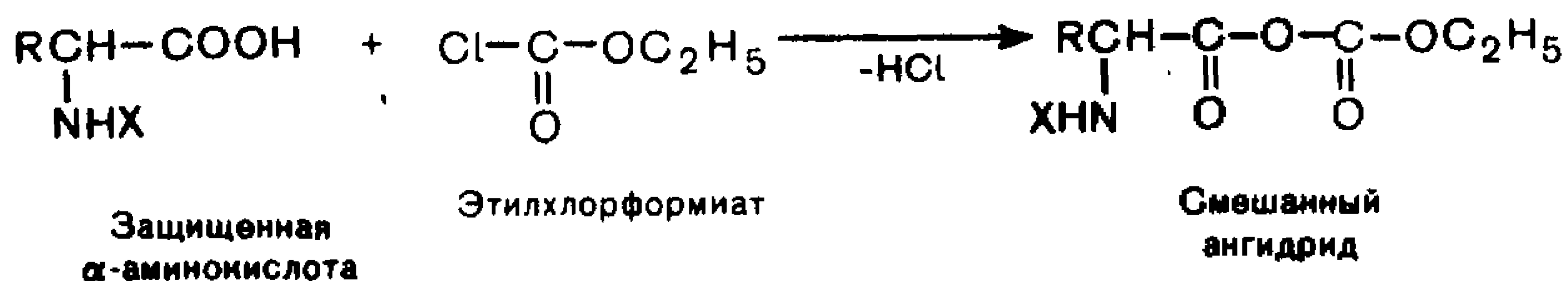
Эмиль Фишер (1852—1919) — крупнейший немецкий ученый, основоположник химии природных соединений. Особенно известен фундаментальными работами в области углеводов. Э. Фишер внес существенный вклад в химию белков. В его работах получили развитие многие стереохимические представления. В 1901 г. ему присуждена Нобелевская премия (вторая в области химии).

Образование галогенангидридов. При действии на α-аминокислоты с защищенной аминогруппой оксид-дихлоридом серы (тионилхлоридом) $SOCl_2$ или оксид-трихлоридом фосфора $POCl_3$ образуются хлорангидриды защищенных α-аминокислот.

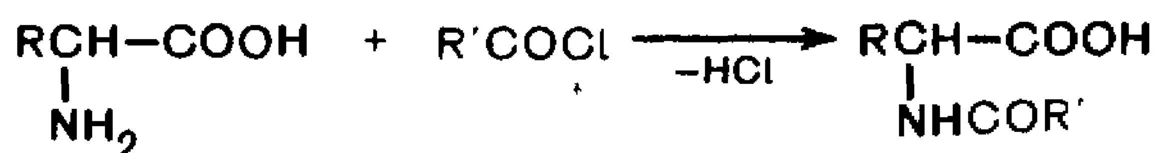


Перевод в галогенангидриды использовался в синтезе пептидов как способ активации карбоксильной группы α-аминокислот. Однако из-за большой реакционной способности галогенангидридов селективность реакции ацилирования с их участием была невысокой (образовывалось много побочных продуктов), поэтому более подходящим способом активации явилось превращение кислоты в ангидрид. Ангидриды по сравнению с галогенангидридами обладают несколько меньшей ацилирующей способностью, но большей избирательностью.

В синтезе пептидов используют смешанный ангидрид α-аминокислоты и этилформиата, образующийся при взаимодействии защищенной по аминогруппе α-аминокислоты с этилхлорформиатом.



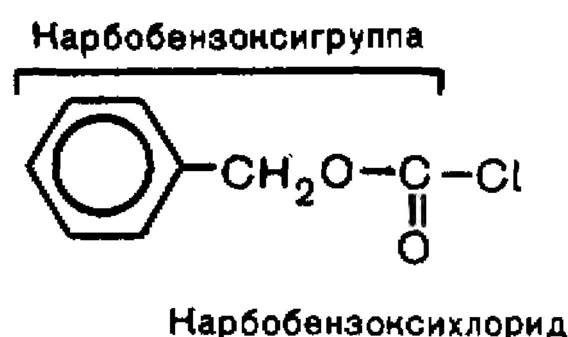
Образование N-ацильных производных. При ацилировании аминокислот галогенангидридами или ангидридами получаются соединения, которые можно рассматривать либо как N-ацильные производные, либо как N-замещенные амиды.



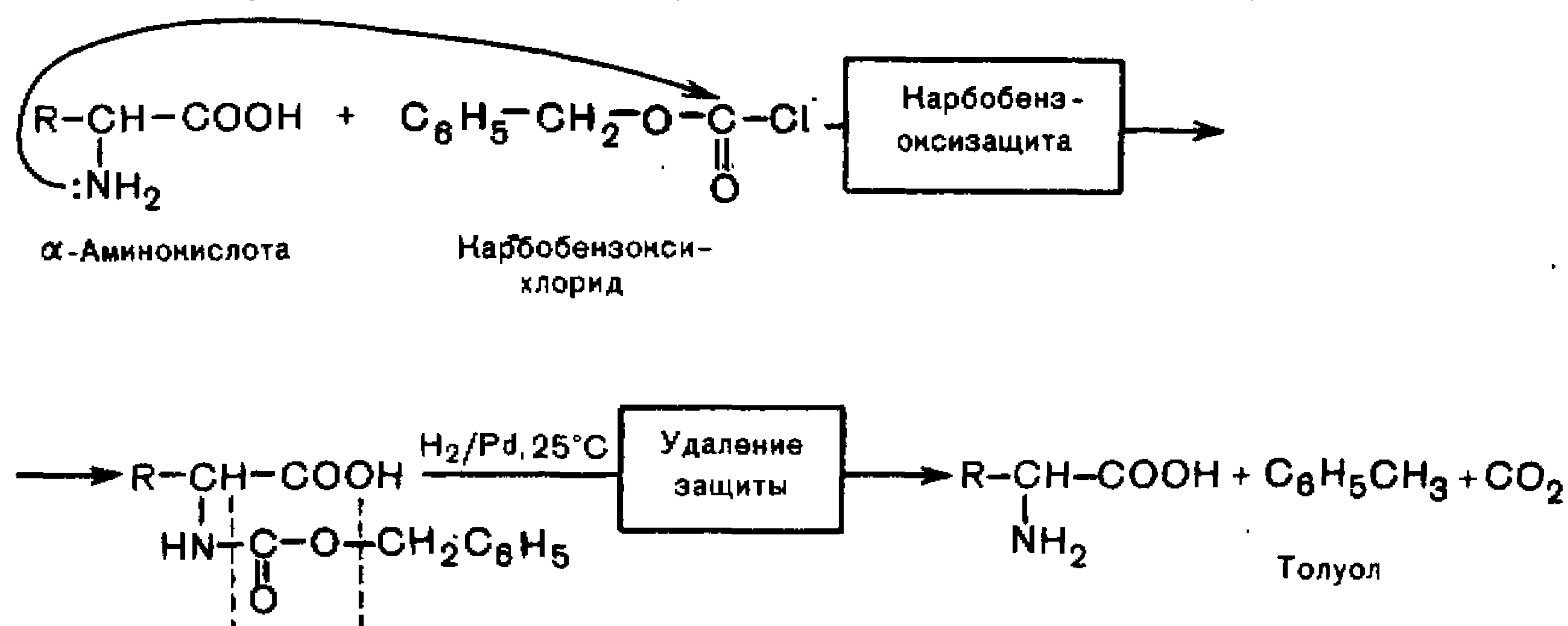
N-ацилпроизводные легко гидролизуются с высвобождением исходной α-аминокислоты. Поэтому реакция ацилирования широко используется для защиты аминогруппы.

Защита аминогруппы α-аминокислот имеет важное значение

в синтезе пептидов. Однако общепринятый способ удаления защитной группы с помощью гидролиза в кислой среде неприемлем из-за опасности одновременного расщепления пептидной связи в молекуле синтезируемого пептида. Это вызывает необходимость использовать специфическую защиту. Широко распространен прием карбобензоксизащиты (1932), где ацилирующим реагентом служит карбобензоксихлорид (бензиловый эфир хлормуравьиной кислоты).

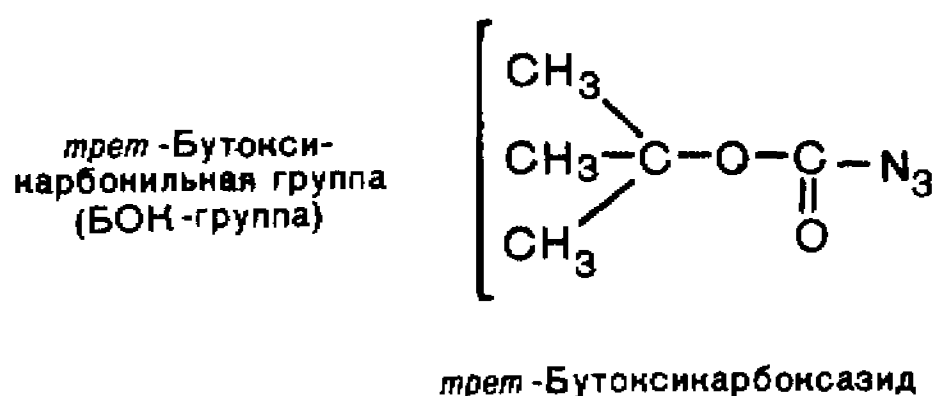


Защитная карбобензоксигруппа (бензилоксикарбонильная группа) удаляется без нарушения пептидных связей при каталитическом гидрогенолизе, т. е. действии водорода в присутствии палладиевого катализатора при обычной температуре. Кроме того, удаление этой защитной группы можно провести смесью бромоводородной и трифторуксусной кислот без нагревания.

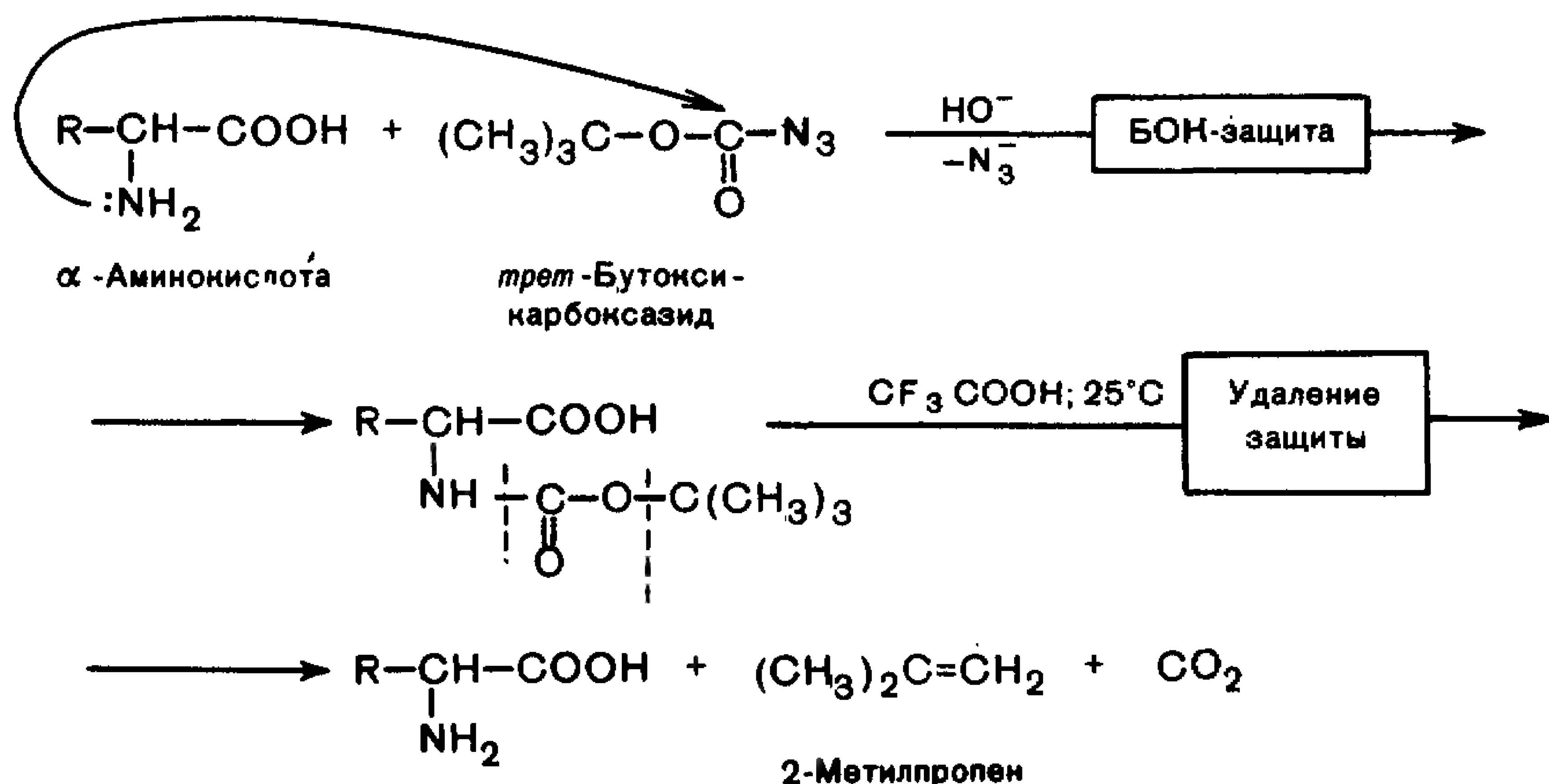


Легкость расщепления связей при гидрогенолизе обусловлена термодинамической устойчивостью образующейся промежуточной частицы — бензильного катиона (см. 4.3).

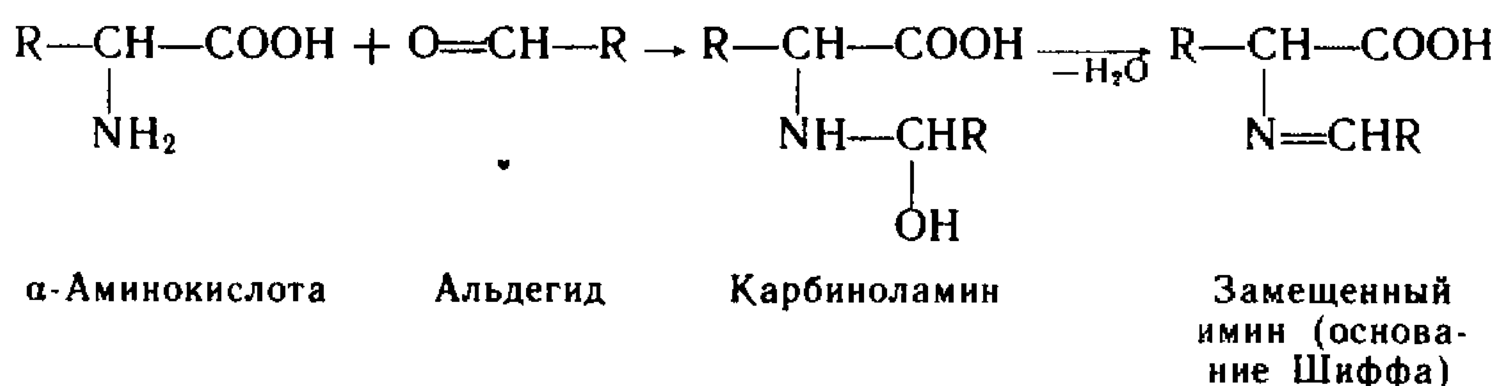
Этот же принцип, т. е. легкость отщепления защитной группы за счет образования термодинамически устойчивой промежуточной частицы, использован при выборе другого ацилирующего реагента — *трет*-бутоксикарбоксазида.



Защитная *трет*-бутоксикарбонильная группа (БОК-группа) отщепляется без нагревания при действии трифторуксусной кислоты. В качестве промежуточной частицы образуется относительно устойчивый *трет*-бутил-катион, который затем превращается в 2-метилпропен (изобутилен).



Образование оснований Шиффа. При взаимодействии α-аминокислот с альдегидами образуются замещенные имины (основания Шиффа) через стадию образования карбиноламинов (см. 7.2).



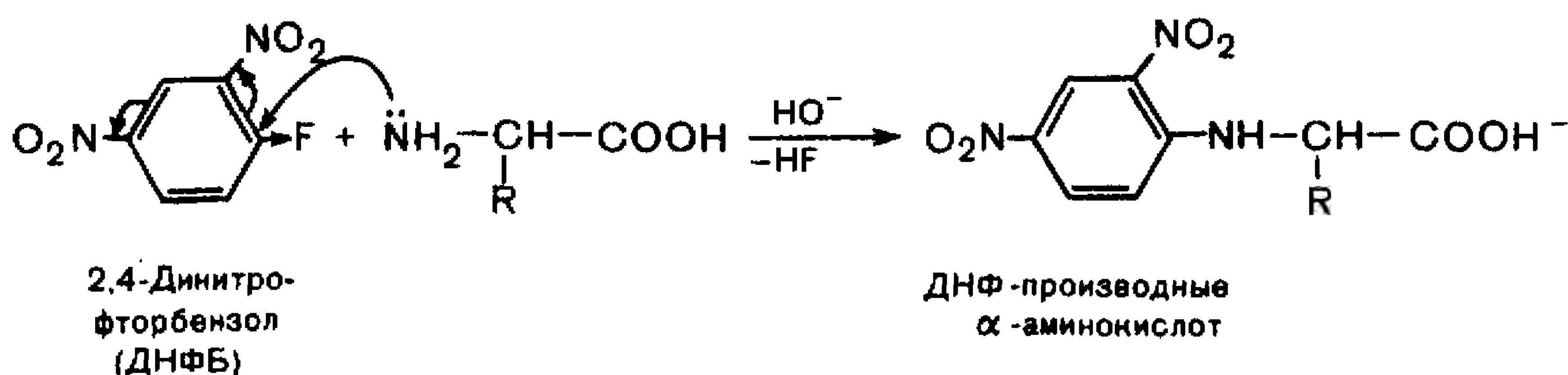
Реакция с формальдегидом лежит в основе количественного определения α-аминокислот методом **формольного титрования** (метод Серенсена).

Амфотерный характер α-аминокислот не позволяет непосредственно проводить титрование их щелочью в аналитических целях. При взаимодействии α-аминокислот с формальдегидом получаются относительно устойчивые карбиноламины — N-метилольные производные, свободную карбоксильную группу которых затем титруют щелочью.

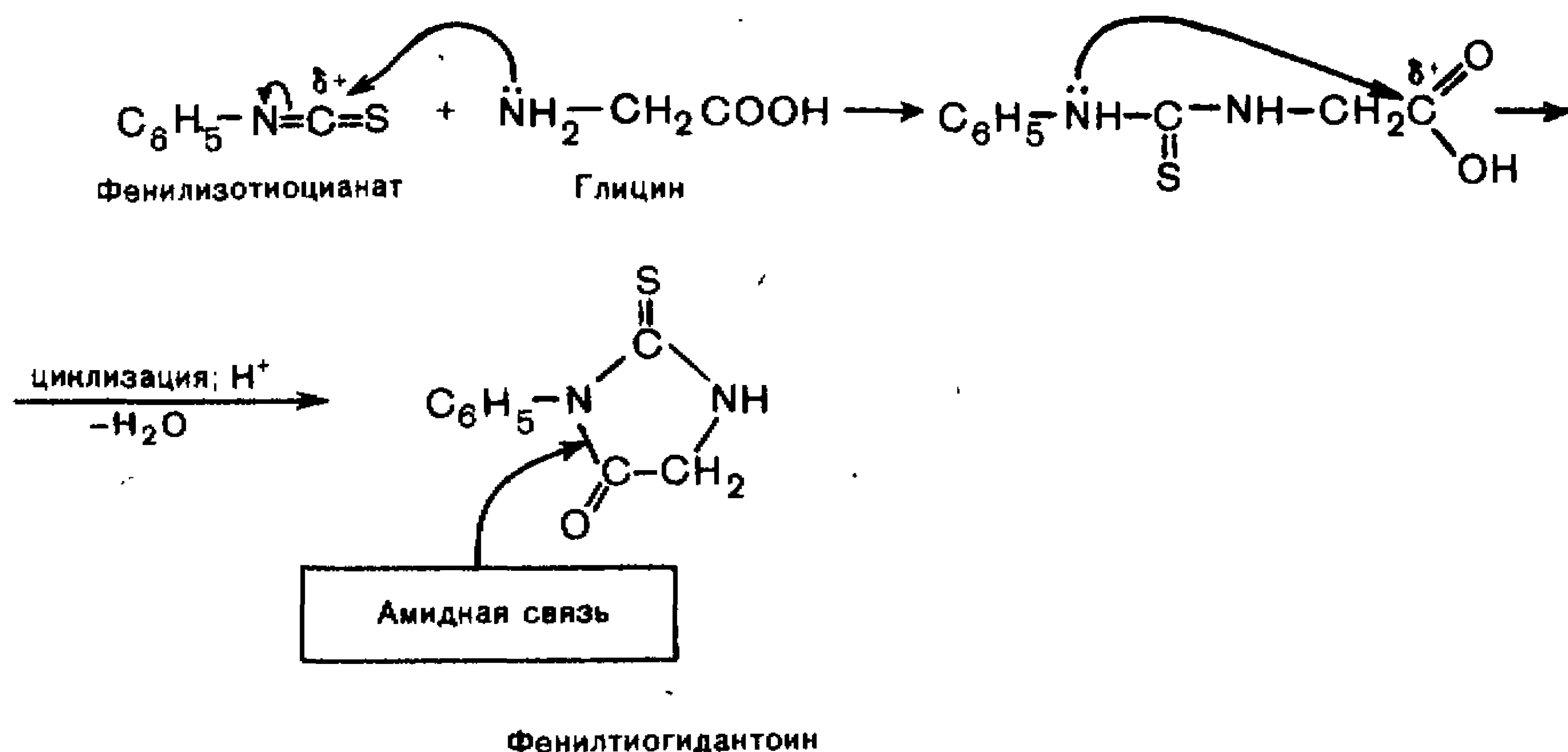


Образование ДНФ-производных. α-Аминокислоты образуют с 2,4-динитрофторбензолом (ДНФБ) окрашенные в желтый цвет динитрофенильные производные (ДНФ-производные), растворимые в органических растворителях. Они экстрагируются из реакционной смеси органическими растворителями и используются для идентификации хроматографическими методами. Для всех α-аминокислот известны R_f их ДНФ-производных.

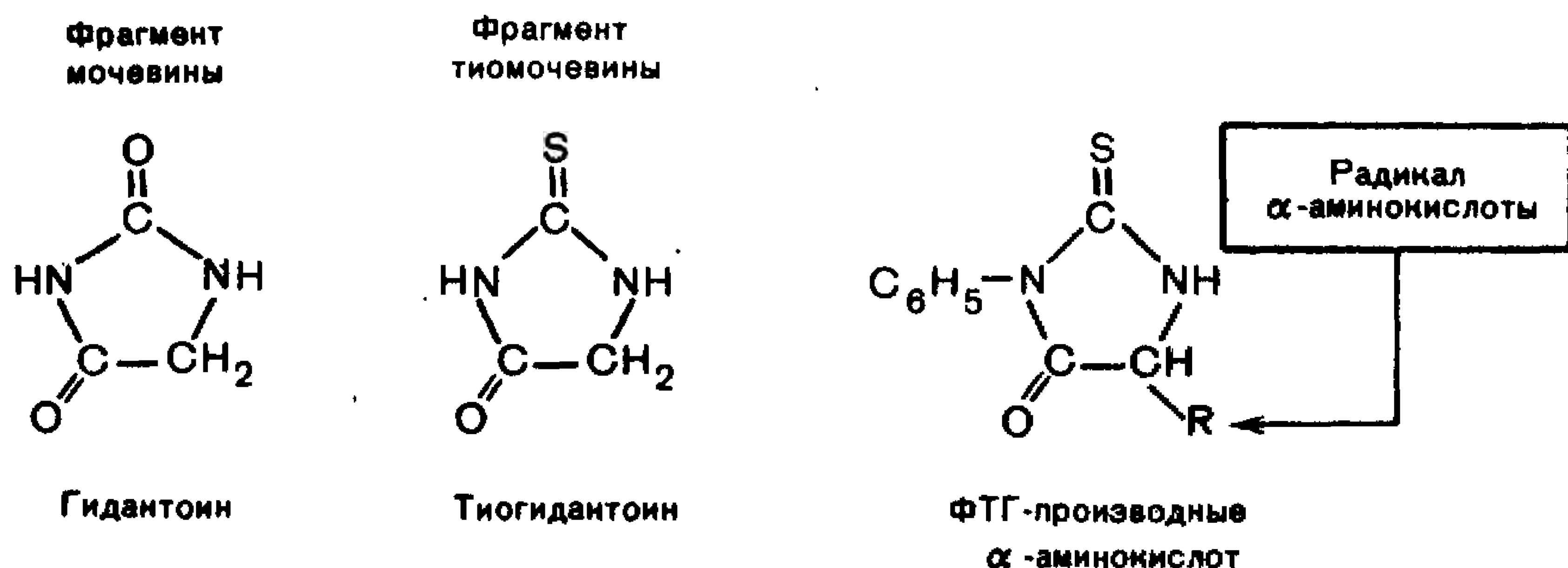
Взаимодействие α-аминокислот с ДНФБ является реакцией нуклеофильного замещения в бензольном кольце. Такое замещение становится возможным за счет влияния двух сильных электроноакцепторных нитрогрупп.



Образование ФТГ-производных (реакция Эдмана). Эта реакция широко используется при установлении строения пептидов. Взаимодействие α-аминокислот с фенилизотиоцианатом протекает по механизму нуклеофильного присоединения. В образовавшемся продукте далее осуществляется внутримолекулярная реакция нуклеофильного замещения, приводящая к образованию циклического замещенного амида.

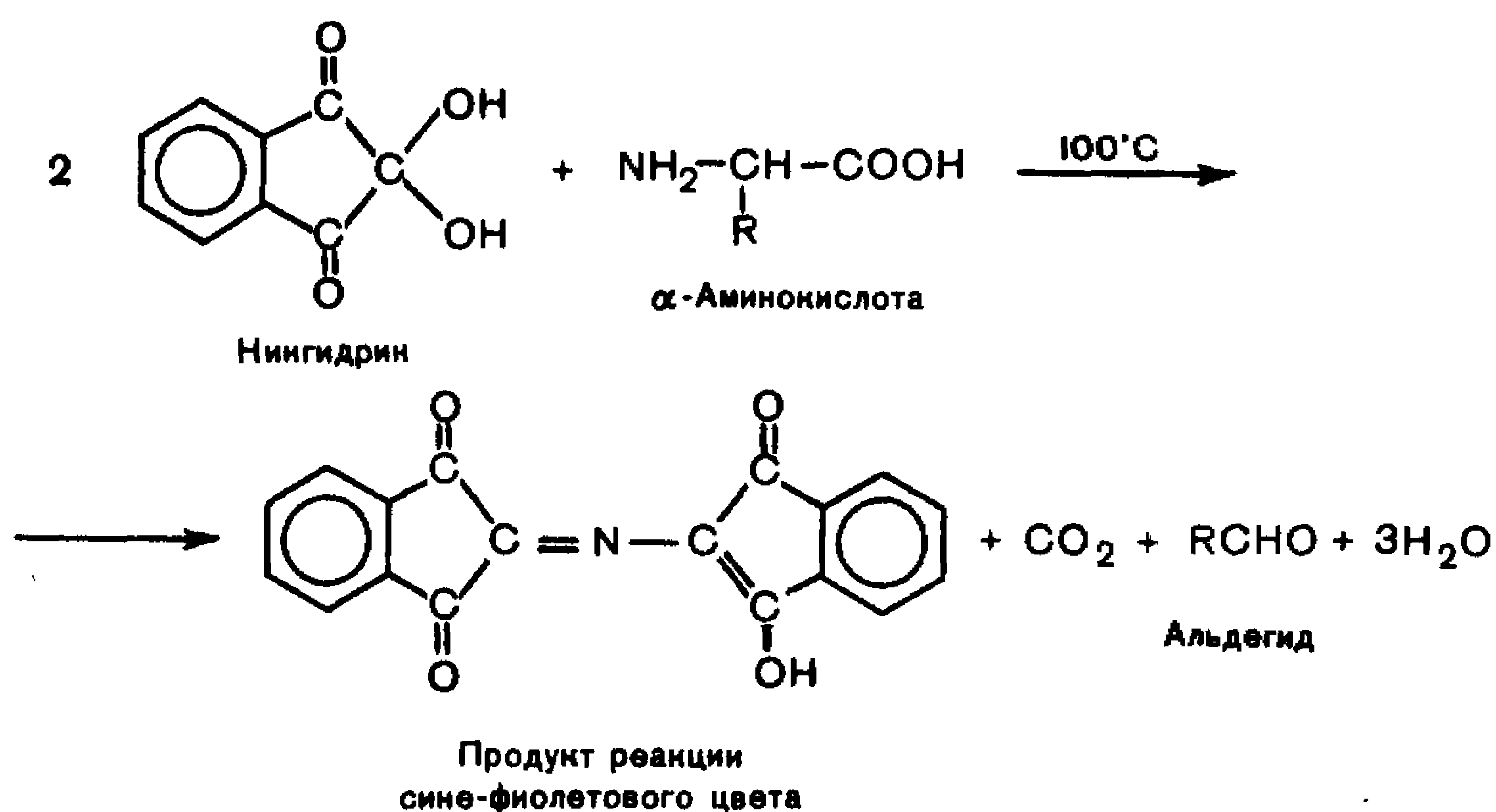


Циклические соединения получаются с количественным выходом и представляют собой фенильные производные тиогидантоина, поэтому для них принято название фенилтиогидантоиновых производных (ФТГ-производных) α-аминокислот. ФТГ-производные различаются строением радикала R.



Качественные реакции. Особенность химии аминокислот и белков заключается в наличии многочисленных качественных (цветных) реакций, составлявших в свое время основу химического анализа. В настоящее время, когда исследование проводится с помощью физико-химических методов, многие качественные реакции все же сохраняют свое значение, а некоторые применяются для обнаружения α-аминокислот при хроматографическом анализе.

Общая качественная реакция α-аминокислот — *реакция с нингидрином* (см. 7.2). Продукт нингидринной реакции имеет сине-фиолетовый цвет, что используется для визуального обнаружения аминокислот на хроматограммах (на бумаге, в тонком слое), а также спектрофотометрического определения на аминокислотных анализаторах (продукт поглощает свет в области 550—570 нм).



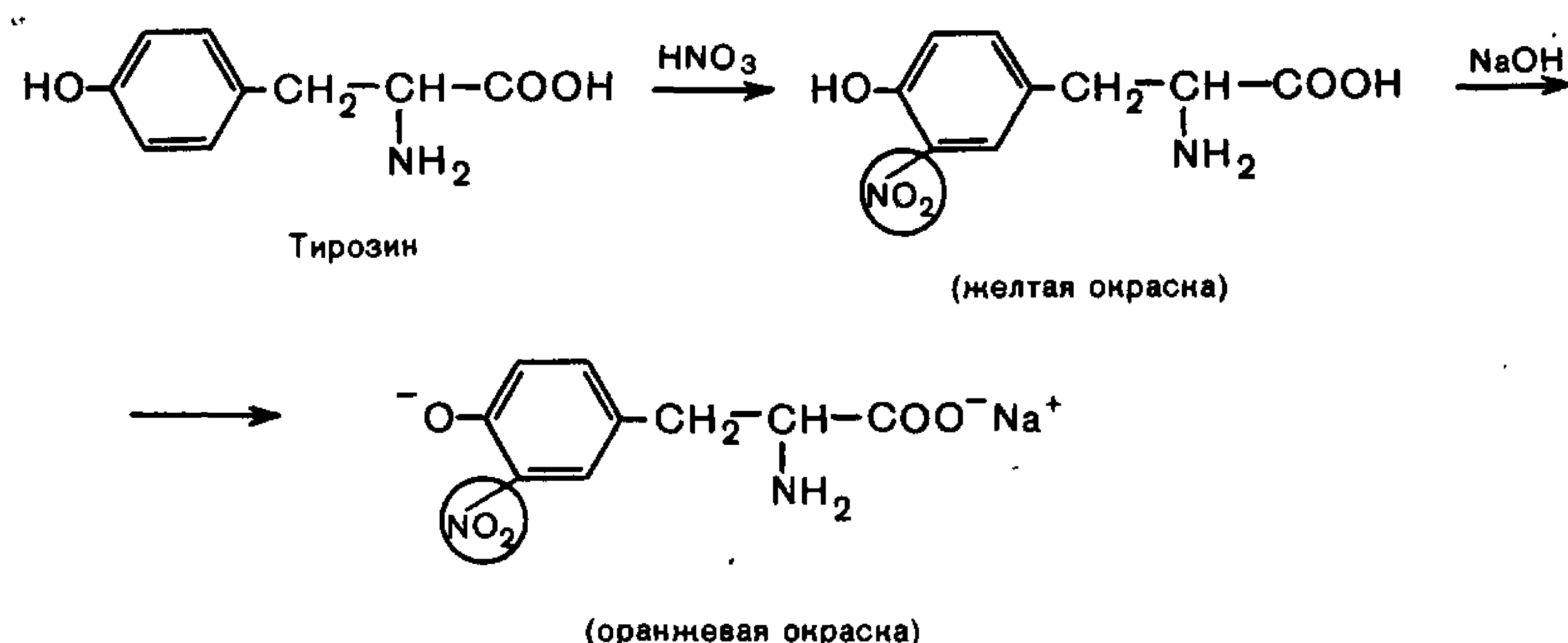
Для обнаружения пептидных связей в пептидах и белках служит *биуретовая реакция* (см. 7.5), в которую вступают все пептиды и белки, содержащие по крайней мере две такие связи.

Существует также ряд частных реакций, позволяющих обнаруживать отдельные α-аминокислоты или группы родственных α-аминокислот.

Триптофан обнаруживают при помощи реакции с *п*-диметиламинобензальдегидом в среде серной кислоты по появляющемуся красно-фиолетовому окрашиванию (реакция Эрлиха). Эта реакция используется для количественного анализа триптофана в продуктах расщепления белков.

Цистеин обнаруживается с помощью нескольких качественных реакций, основанных на реакционной способности содержащейся в нем меркаптогруппы. Например, при нагревании раствора белка с ацетатом свинца $(CH_3COO)_2Pb$ в щелочной среде образуется черный осадок сульфида свинца PbS, что указывает на присутствие в белках цистеина.

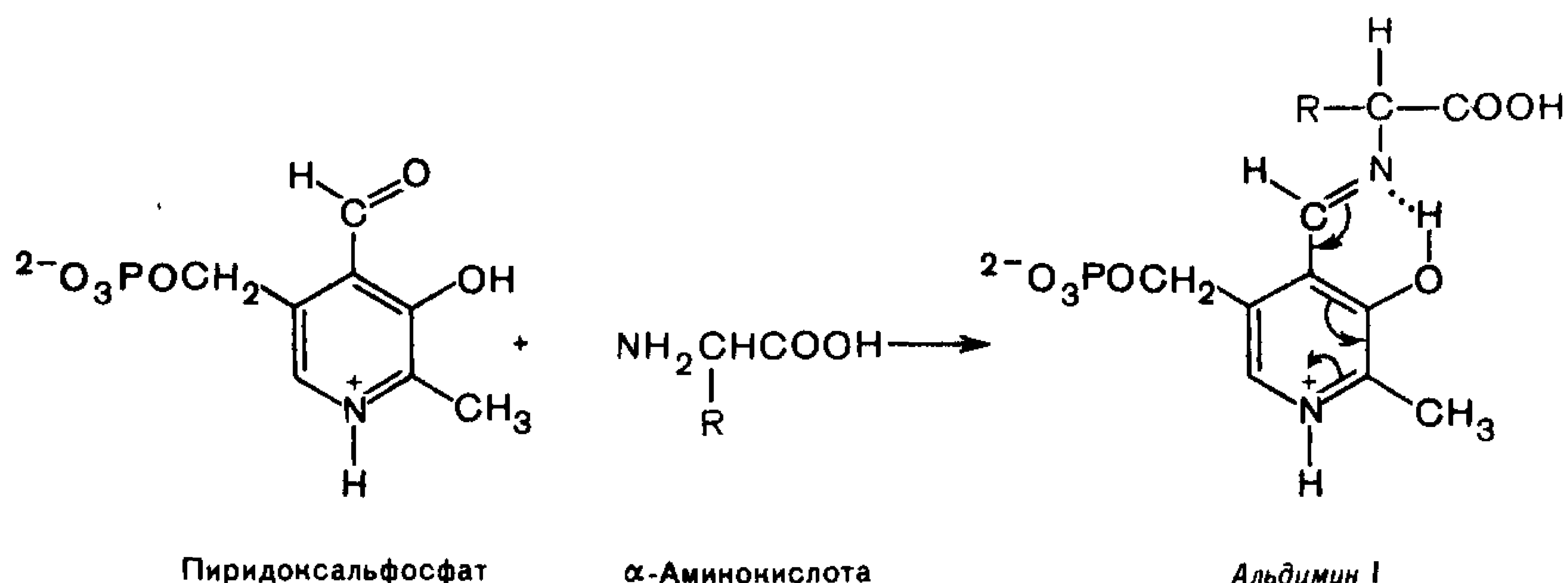
Для обнаружения ароматических и гетероциклических α-аминокислот используется *ксантопротеиновая реакция* (реакция на фенилаланин, тирозин, гистидин, триптофан). Например, при действии концентрированной азотной кислотой на тирозин образуется нитросоединение, окрашенное в желтый цвет. При добавлении к нему щелочи окраска становится оранжевой в связи ионизацией фенольной гидроксильной группы и увеличением вклада аниона в сопряжение.



11.1.5. Биологически важные химические реакции

Ряд важных химических превращений α-аминокислот, осуществляемых в организме под действием различных ферментов, имеют общий механизм, обусловленный участием одного и того же кофермента — пиридоксальфосфата (см. 10.3).

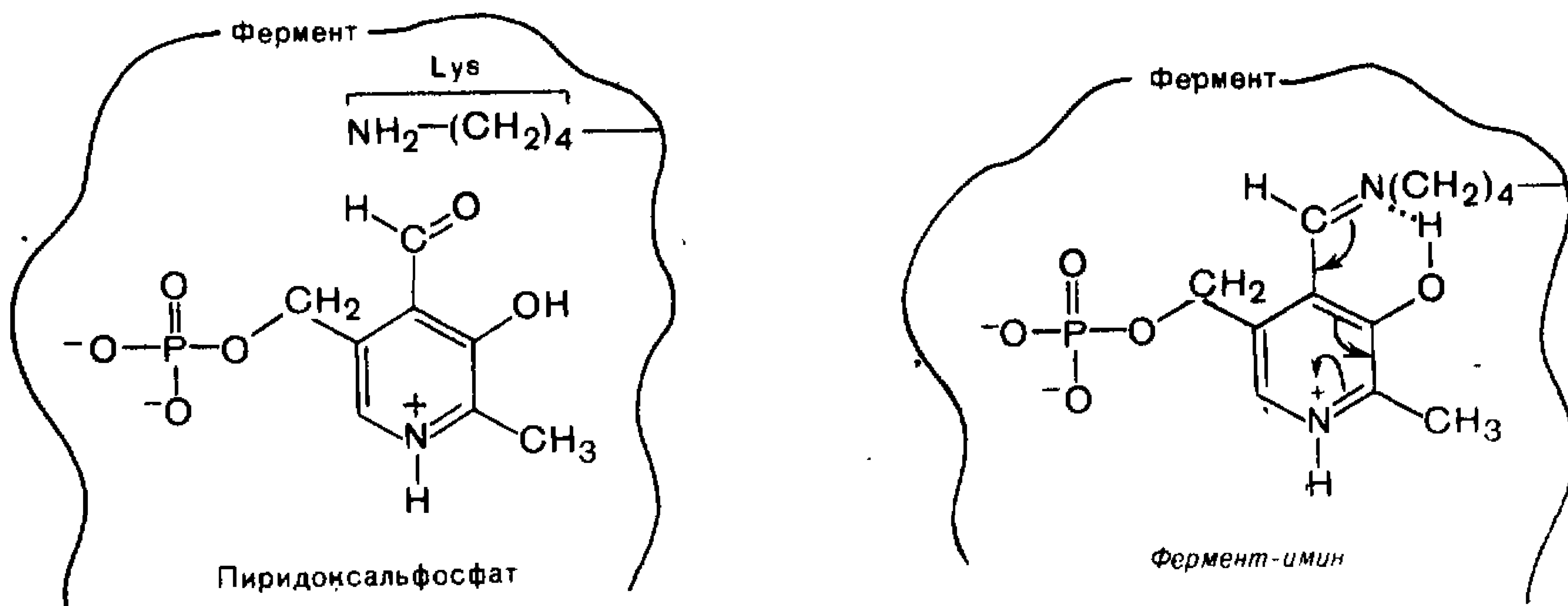
Пиридоксальфосфат и α-аминокислота образуют *альдимин* I путем взаимодействия альдегидной группы кофермента и аминогруппы α-аминокислоты. Пиридоксальфосфат тесно связан с ферментом и существует в виде диполярного иона.



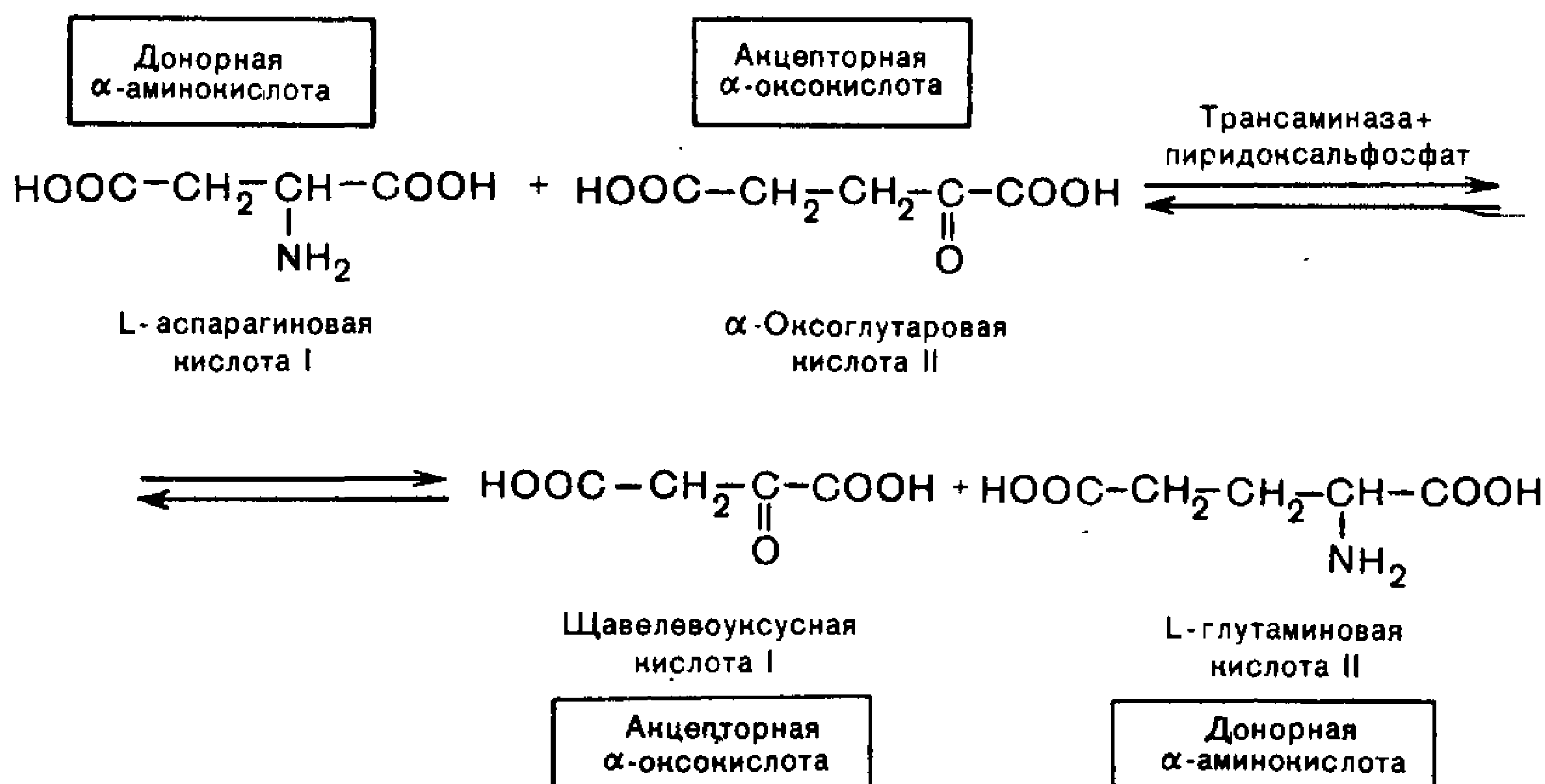
В *альдимине* I электронная плотность сопряженной системы смещена к протонированному пиридиновому атому азота, за счет чего возникает сильная поляризация σ-связей α-углеродного атома. В зависимости от того, какая из этих трех σ-связей будет принимать участие в дальнейшей реакции (что определяется природой фермента), с α-аминокислотой в конечном итоге могут осуществляться процессы трансаминирования, декарбоксилирования, элиминирования, рацемизации, альдольного расщепления и др. Общность этих существенно различающихся по конечному результату процессов заключается в том, что каждый из них реализуется через стадию образования *альдимина* I.

α-Аминокислота в действительности взаимодействует с комплексом ковалентно связанных между собой кофермента и фермента. Пиридоксальфосфат за счет альдегидной группы образует альдиминную связь с аминогруппой бокового радикала л и з и н о в о г о остатка в активном центре фермента. Кроме того, кофермент связан с ферментом и другими связями (фосфатная группа, протонированный пиридиновый атом азота и др.).

Образовавшийся комплекс, назовем его для краткости *фермент-имин*, обладает довольно высокой реакционной способностью по отношению к α-аминокислоте, что связано с большей электрофильностью атома углерода иминной группы по сравнению с альдегидной. Это объясняется более выраженной способностью атома азота иминной группы к протонированию по сравнению с атомом кислорода.



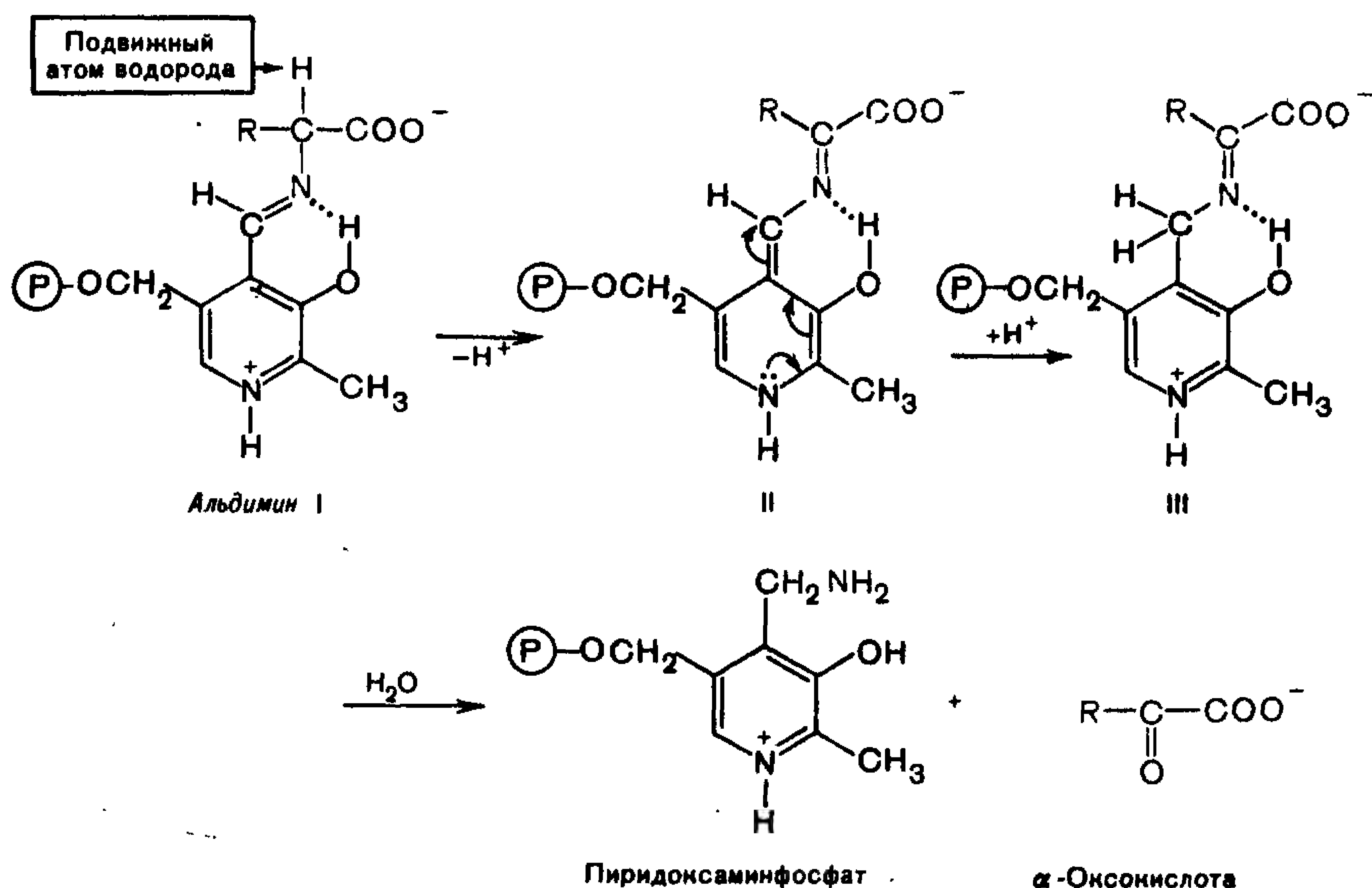
Трансаминирование — основной путь биосинтеза α-аминокислот из α-оксокислот. Донором аминогруппы служит α-аминокислота, имеющаяся в клетках в достаточном количестве или избытке, а ее акцептором — α-оксокислота. α-Аминокислота при этом превращается в α-оксокислоту, а α-оксокислота — в α-аминокислоту с соответствующим строением радикалов. В итоге трансаминирование представляет обратимый процесс взаимообмена амино- и оксогрупп. Пример такой реакции — получение L-глутаминовой кислоты из α-оксоглутаровой кислоты. Донорной α-аминокислотой может служить, например L-аспарагиновая кислота.





Перенос аминогруппы. Процесс происходит с участием ферментов *трансаминаз* и кофермента пиридоксальфосфата. Пиридоксальфосфат выполняет функцию переносчика аминогруппы от донорной α-аминокислоты к акцепторной α-оксокислоте с промежуточным переходом в форму пиридоксаминфосфата, т.е. пиридоксальфосфат ведет себя как акцептор, а пиридоксаминфосфат — как донор аминогрупп.

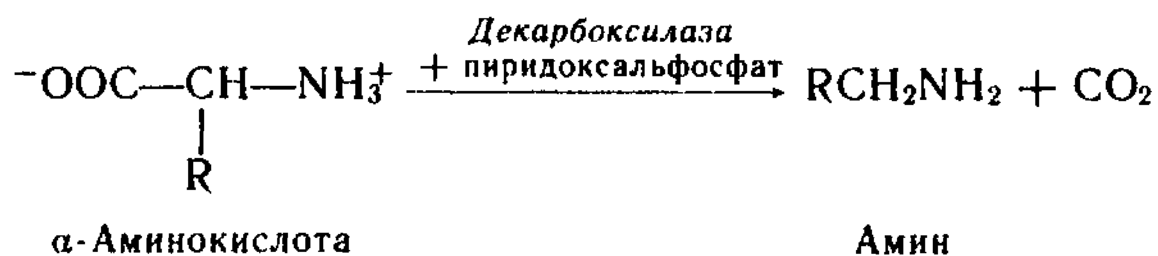
Процесс трансаминирования обусловлен последующим превращением *альдимина* I с участием полярной σ-связи между α-углеродным атомом и атомом водорода. Наличие CH-кислотного центра и соответственно подвижного атома водорода создает условия для протекания ряда прототропных таутомерных превращений. *Альдимин* I, отщепляя протон H^+, переходит в промежуточную «хиноидную» форму II, в которой за счет присоединения протона восстанавливается ароматичность и образуется *кетимин* III. При гидролизе *кетимина* III получаются пиридоксаминфосфат и α-оксокислота (в схемах остаток фосфорной кислоты PO_3^{2-} обозначен Ⓟ).



Пиридоксаминфосфат способен взаимодействовать в обратном направлении с акцепторной α-оксокислотой, в результате чего получается α-аминокислота и «возвращается» пиридоксальфосфат.

Реакция трансаминирования является связующим звеном между процессами метаболизма белков (α-аминокислоты) и углеводов (α-оксокислоты). С помощью этой реакции устраняется избыток отдельных α-аминокислот и таким образом регулируется содержание α-аминокислот в клетках.

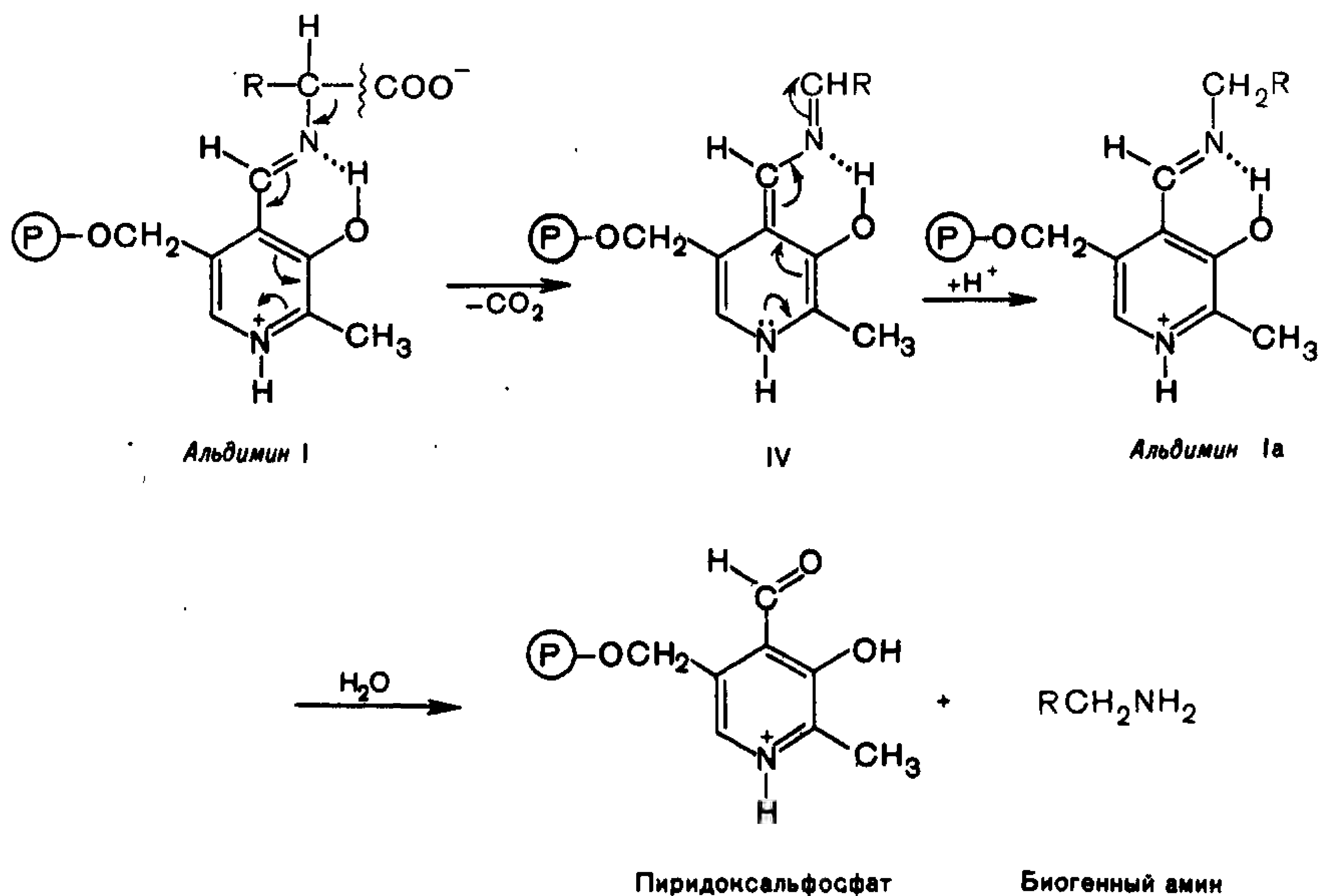
Декарбоксилирование — путь образования биогенных аминов из α-аминокислот.



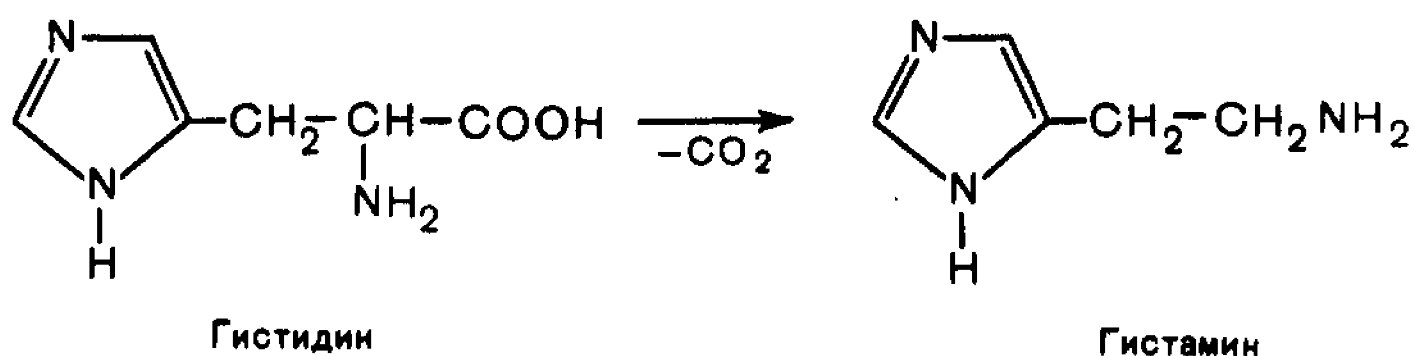
α-Аминокислоты содержат в α-положении к карбоксильной группе электроноакцепторную аминогруппу (точнее — протонированную аминогруппу —NH_3^+), в связи с чем легко декарбоксилируются. В лабораторных условиях эта реакция протекает при нагревании α-аминокислот в присутствии поглотителей диоксида углерода, например $Ba(OH)_2$.



Декарбоксилирование в организме. Процесс происходит с участием ферментов *декарбоксилаз* и кофермента пиридоксальфосфата. Эта реакция осуществляется за счет разрыва в *альдимине* I полярной σ-связи между α-углеродным атомом и карбоксилатной группой. Промежуточная «хиноидная» форма IV за счет присоединения протона превращается в *альдимин* Ia, в результате гидролиза которого получаются пиридоксальфосфат и амин.

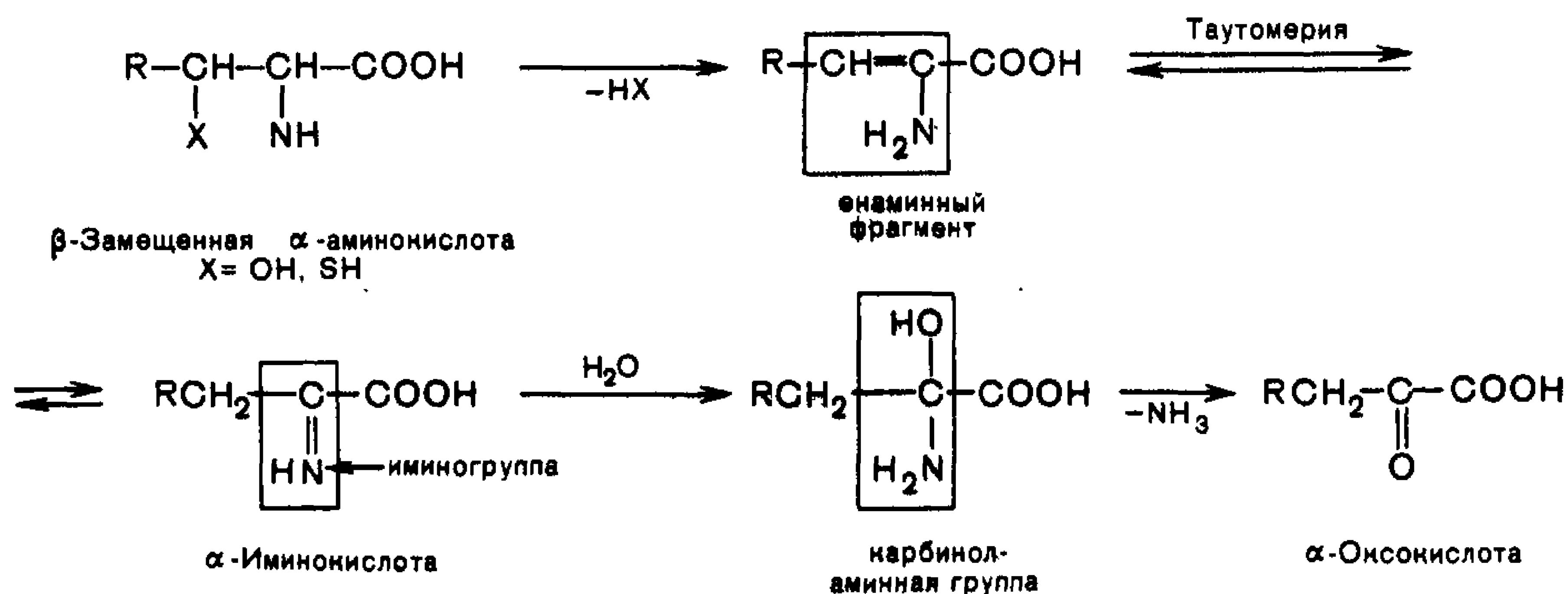


Биогенные амины в организме выполняют важные биологические функции. Например, получающийся при декарбоксилировании гистидина биогенный амин — гистамин — обладает широким спектром биологического действия и, в частности, имеет отношение к аллергическим реакциям организма.

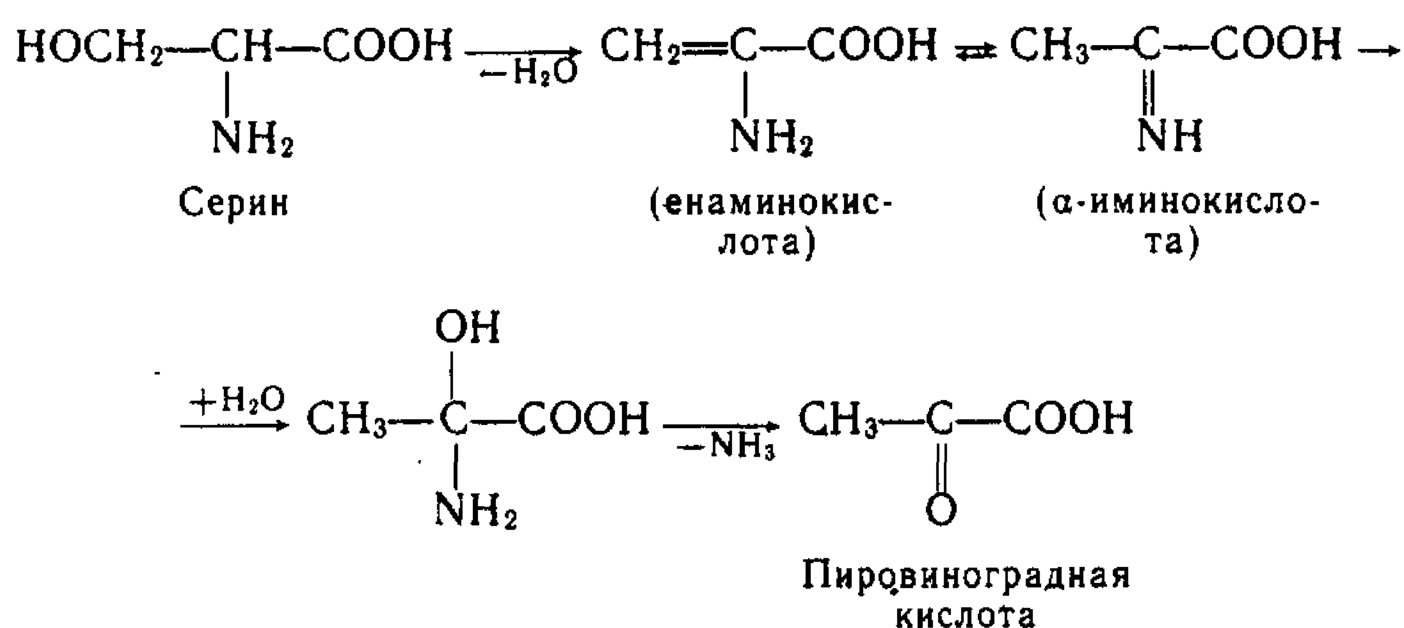


γ-Аминомасляная кислота (ГАМК), образующаяся при декарбоксилировании глутаминовой кислоты, является нейромедиатором (см. 9.3.6). Большое биологическое значение имеет декарбоксилирование многих природных α-аминокислот — серина, цистеина, лизина, триптофана, аспарагиновой кислоты и др.

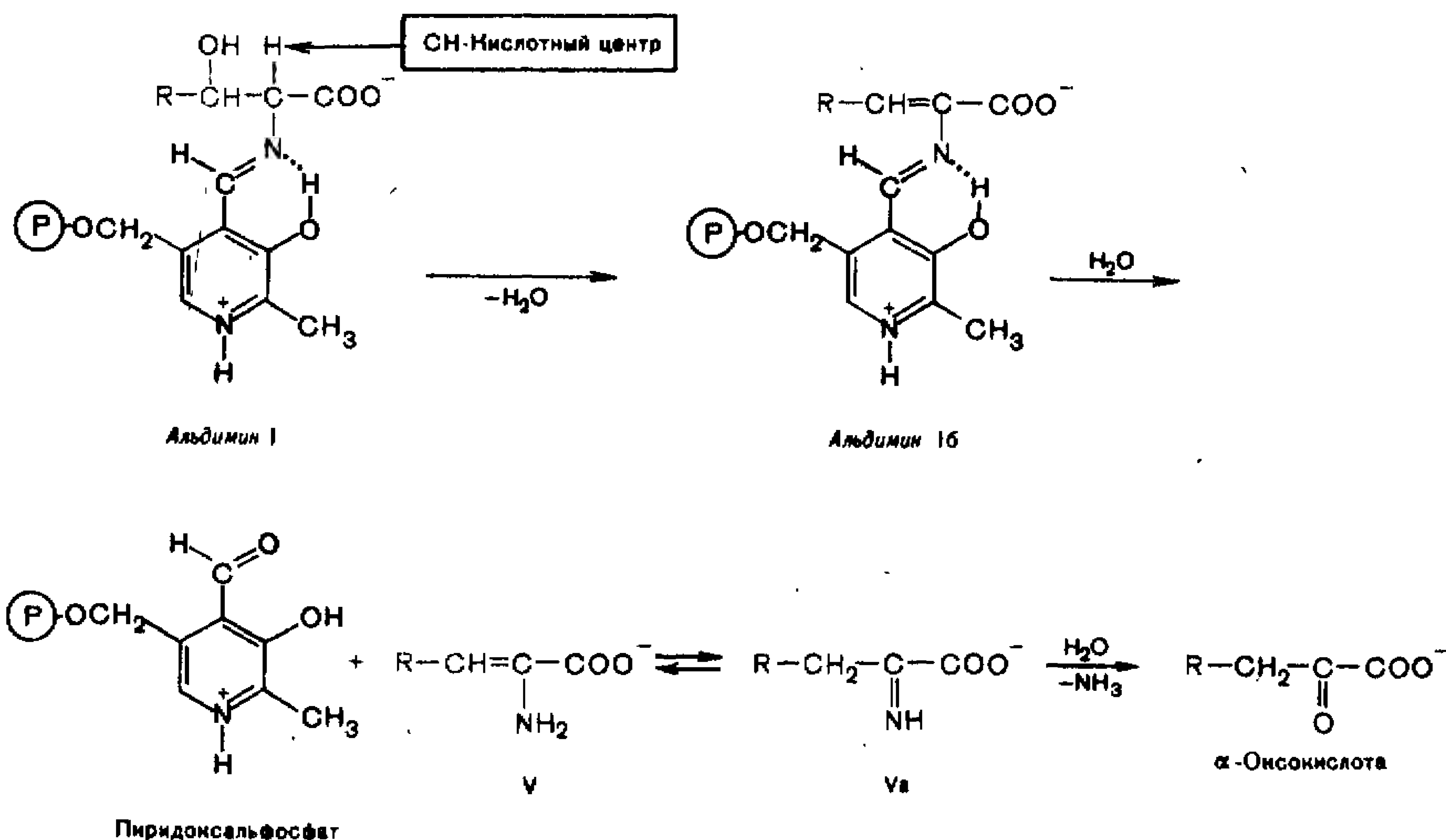
Элиминирование характерно для α-аминокислот, у которых в боковом радикале в β-положении к карбоксильной группе содержатся электроноакцепторные функциональные группы, например гидроксильная или тиольная. Их отщепление приводит к промежуточным реакционноспособным α-енаминокислотам, легко переходящим в таутомерные иминокислоты (аналогия с кето-енольной таутомерией). α-Иминокислоты в результате реакции гидратации по иминной группе и последующего отщепления молекулы аммиака превращаются в α-оксокислоты.



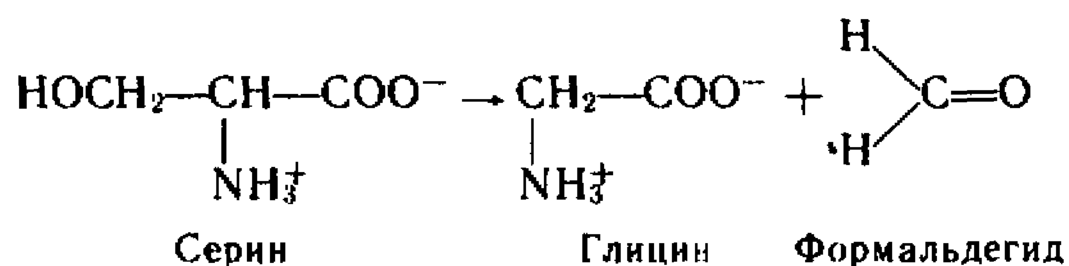
Такой тип превращений называют *элиминирование-гидратация*. Примером служит получение пировиноградной кислоты из серина.



Этот процесс основан на том, что в *альдимине* I за счет наличия CH-кислотного центра может происходить элиминирование в радикале α-аминокислоты с образованием промежуточного *альдимина* Iб, при гидролизе которого отщепляется α-енаминокислота V, находящаяся в таутомерном равновесии с α-иминокислотой Va. В результате гидратации α-иминокислоты и последующего отщепления молекулы аммиака получается α-оксокислота.



Альдольное расщепление может осуществляться с α-аминокислотами, у которых в β-положении содержится гидроксильная группа. Например, серин расщепляется с образованием глицина и формальдегида (последний не выделяется в свободном виде, а сразу связывается с другим коферментом — тетрагидрофолиевой кислотой). Эта реакция имеет большое значение как источник одноуглеродного фрагмента (в виде гидроксиметиленовой группы), включающегося далее в синтез многих соединений, в том числе метионина, пуриновых нуклеотидов (см. 13.1).



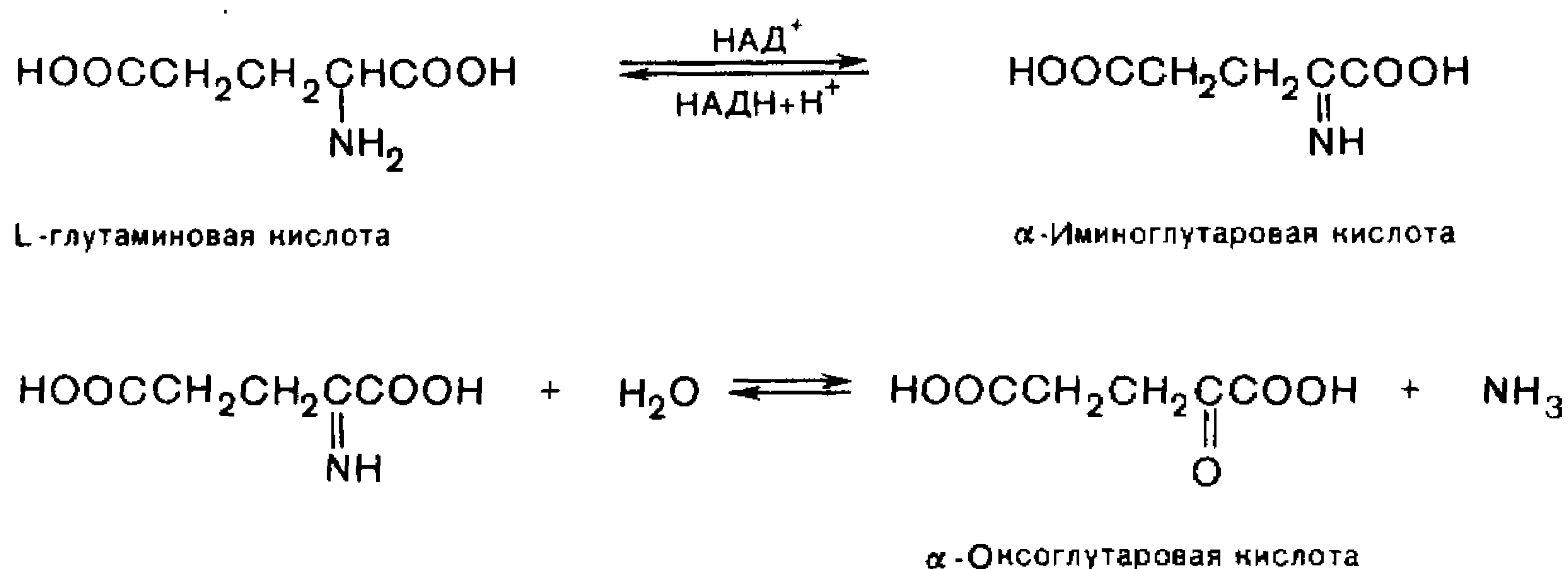
В основе этой реакции лежит расщепление в *альдимине* I σ-связи между α- и β-углеродными атомами в радикале аминокислотного остатка.

Рассмотренные химические превращения свидетельствуют о большой роли пиридоксальфосфата в метаболизме α-аминокислот. С другой стороны, способность пиридоксальфосфата взаимодействовать с NH_2-содержащими соединениями составляет химическую основу токсического действия многих органических веществ. В частности, это относится к гидразину NH_2NH_2 и его производным, широко применяемым в производстве пластических масс, каучука, красителей, ядохимикатов.

α-Аминокислоты являются активными участниками разнообразных метаболических реакций, протекающих с участием

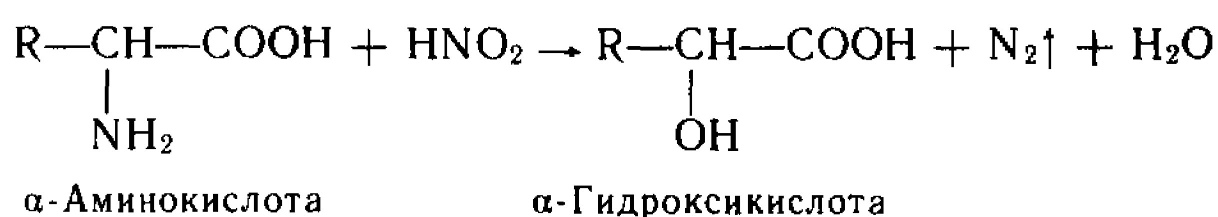
многих коферментов. Например, они могут превращаться в α-оксокислоты не только через трансаминирование, но и путем окислительного дезаминирования.

Окислительное дезаминирование α-аминокислот может осуществляться с участием ферментов *дегидрогеназ* и кофермента $НАД^+$ или $НАДФ^+$ (см. 13.3). Например, при окислительном дезаминировании L-глутаминовой кислоты образуется α-оксоглутаровая кислота. На первой стадии реакции осуществляется дегидрирование (окисление) глутаминовой кислоты до α-иминоглутаровой кислоты. На второй стадии происходит гидролиз, в результате которого получаются α-оксоглутаровая кислота и аммиак. Стадия гидролиза протекает без участия фермента. Образующийся аммиак включается в цикл мочевины.



В обратном направлении протекает реакция восстановительного аминирования α-оксокислот, например всегда содержащаяся в клетках α-оксоглутаровая кислота (как продукт метаболизма углеводов) превращается этим путем в L-глутаминовую кислоту.

В лабораторных условиях дезаминирование осуществляется азотистой кислотой (см. 6.4). При этом образуется соответствующая α-гидроксикислота и выделяется газообразный азот, по объему которого судят о количестве вступившей в реакцию α-аминокислоты (метод Ван-Слайка).



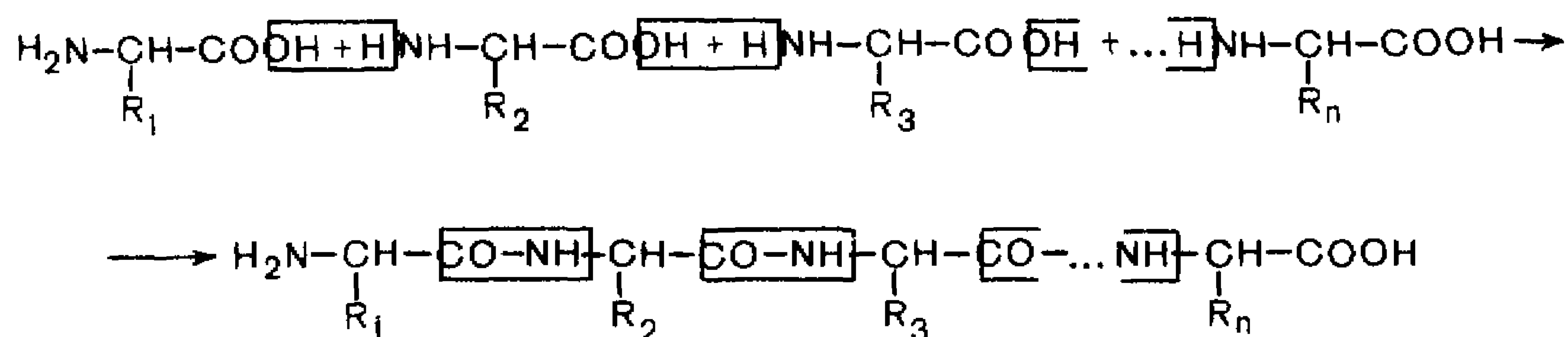
Наряду с общими для всех или подавляющего большинства α-аминокислот химическими превращениями, в организме протекает множество реакций, связанных с участием отдельных α-аминокислот, например гидроксилирование фенилаланина (см. 8.1), процесс трансметилирования с участием метионина (см. 6.8) и т. д.

11.2. ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА ПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ

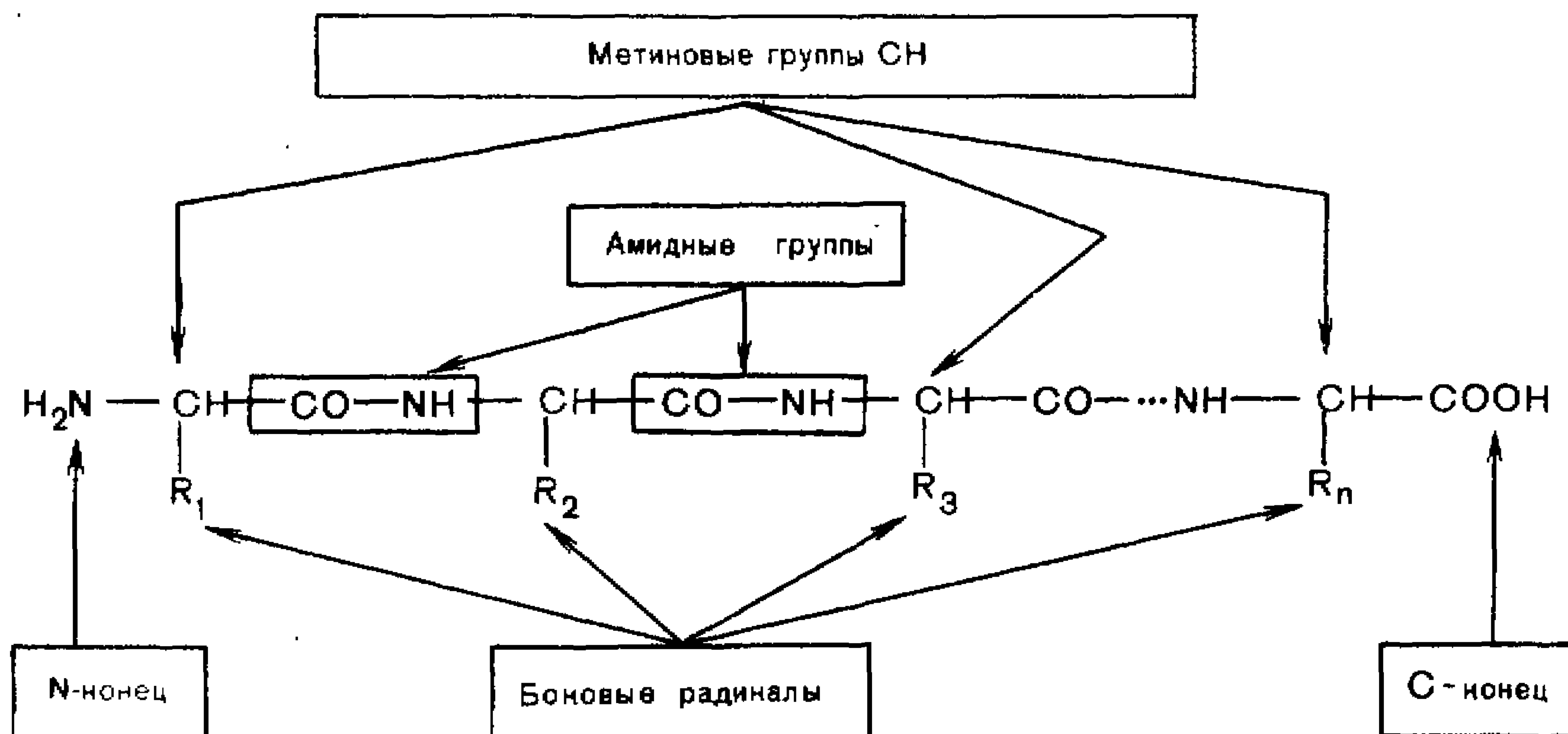
Пептиды и белки представляют собой соединения, построенные из остатков α-аминокислот. Условно считают, что пептиды содержат в молекуле до 100 (что соответствует молекулярной массе до 10 000), а белки — свыше 100 аминокислотных остатков (молекулярная масса от 10 000 до нескольких миллионов).

В свою очередь в группе пептидов принято различать олигопептиды (низкомолекулярные пептиды), содержащие в цепи не более 10 аминокислотных остатков, и полипептиды, в состав цепи которых входит до 100 аминокислотных остатков. Для макромолекул с числом аминокислотных остатков, приближающимся или немногим превышающим 100, понятия полипептидов и белков практически не разграничиваются и часто являются синонимами.

Пептидную или белковую молекулу формально (!) можно представить как продукт поликонденсации α-аминокислот, протекающей с образованием пептидной (амидной) связи между мономерными звеньями.



Конструкция полиамидной цепи одинакова для всего многообразия пептидов и белков. Эта цепь имеет неразветвленное строение и состоит из чередующихся амидных (CONH) и метиновых (CH) групп. Один конец цепи, на котором находится аминокислота со свободной NH_2-группой, называют N-концом, другой, на котором находится аминокислота со свободной COOH-группой, — C-концом. Пептидные и белковые цепи принято записывать с N-конца.



Иногда пользуются специальными обозначениями: на N-конце пишется NH_2-группа или только атом водорода H, а на С-конце — либо полностью COOH-группа, либо только гидроксильная OH-группа.

11.2.1. Состав и аминокислотная последовательность

При единообразно построенной полиамидной цепи специфичность пептидов и белков определяется двумя важнейшими характеристиками — аминокислотным составом и аминокислотной последовательностью.

● Аминокислотный состав пептидов и белков — это природа и количественное соотношение входящих в них α-аминокислот.

Аминокислотный состав устанавливается путем анализа пептидных и белковых гидролизатов в основном хроматографическими методами. В настоящее время такой анализ осуществляется с помощью аминокислотных анализаторов.

Амидные связи способны гидролизоваться как в кислой, так и щелочной средах (см. 7.3.3). Пептиды и белки гидролизуются с образованием либо более коротких цепей — это так называемый частичный гидролиз, либо смеси α-аминокислот при полном гидролизе (рис. 11.1). Щелочной гидролиз практически не используется из-за неустойчивости многих α-аминокислот в этих условиях. Обычно гидролиз осуществляют в кислой среде. Любые пептиды и белки полностью гидролизуются при нагревании в запаянной ампуле (в вакууме или атмосфере азота) с ~20% хлороводородной кислотой при нагревании до температуры 110 °С в течение 24 ч. Некоторые α-аминокислоты могут претерпевать изменения и в кислой среде, например в этих условиях триптофан полностью разрушается.



Ферментативный гидролиз белков. Широко используют частичный гидролиз под действием *пептидаз.* Среди *пептидаз* имеются ферменты, избирательно гидролизующие пептидные связи либо внутри белковой молекулы — *эндопептидазы,* либо на конце цепи — *экзопептидазы,* отщепляющие аминокислоту с N- или С-конца. Отдельные *пептидазы* расщепляют пептидные связи между определенными аминокислотными остатками. Так, трипсин гидролизует пептидные связи, образованные лизином (или аргинином) с другими аминокислотами, пепсин — пептидную связь между двумя аминокислотами с неполярными (гидрофобными) радика-

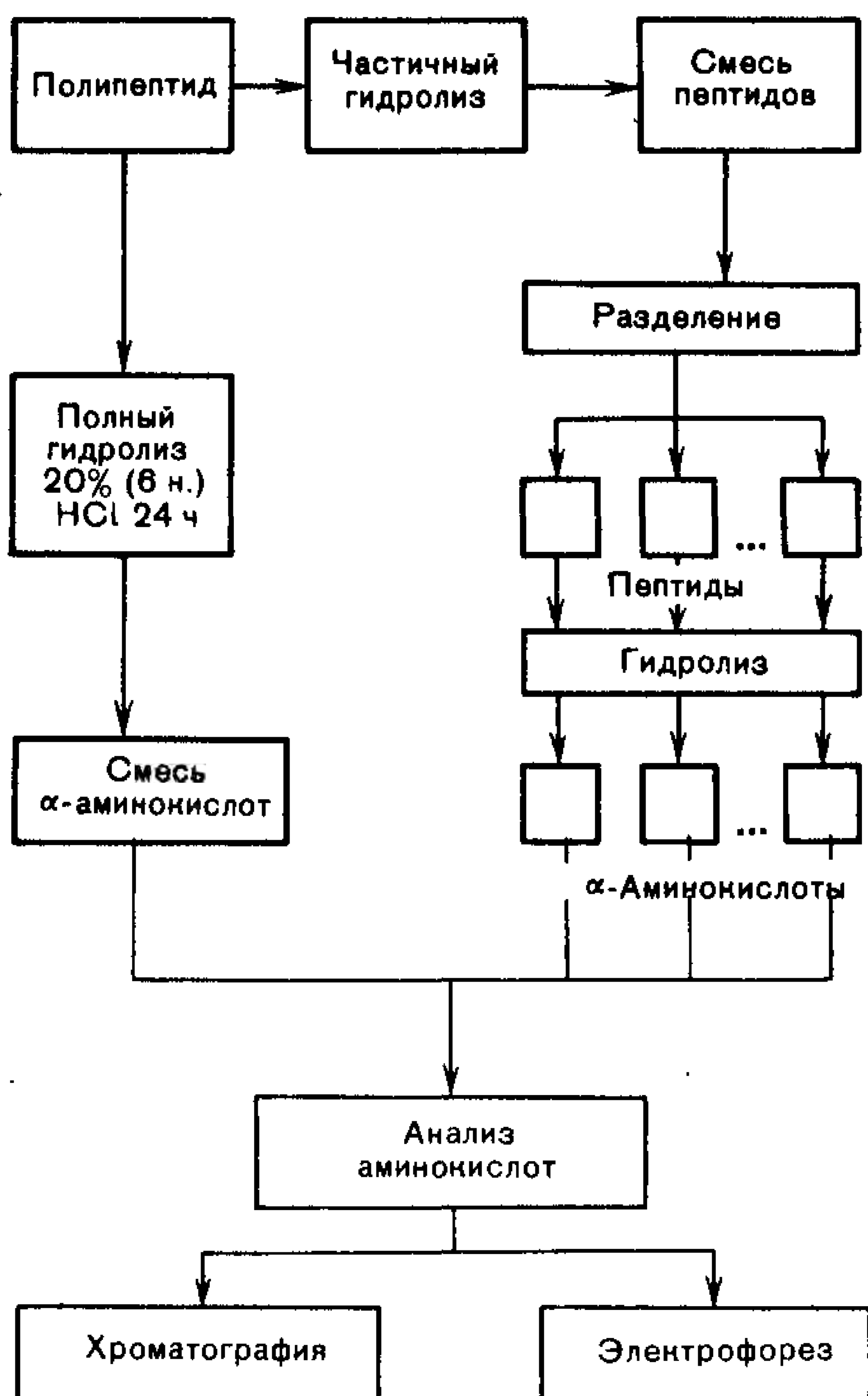


Рис. 11.1. Гидролиз и установление аминокислотного состава.

лами, например между валином и лейцином. Для осуществления полного гидролиза применяют набор ферментов.

В организме белки пищи расщепляются полностью, поскольку для жизнедеятельности используются только свободные α-аминокислоты.

В настоящее время известен механизм действия пищеварительного фермента химотрипсина, расщепляющего пептидные связи, образованные ароматическими α-аминокислотами (фенилаланин, тирозин, триптофан) с другими аминокислотами.

Каталитическая роль химотрипсина обусловлена наличием в активном центре *системы переноса заряда,* образованной тремя сближенными в пространстве аминокислотными остатками — гистидина (His-57), серина (Ser-195) и аспарагиновой кислоты (Asp-102).

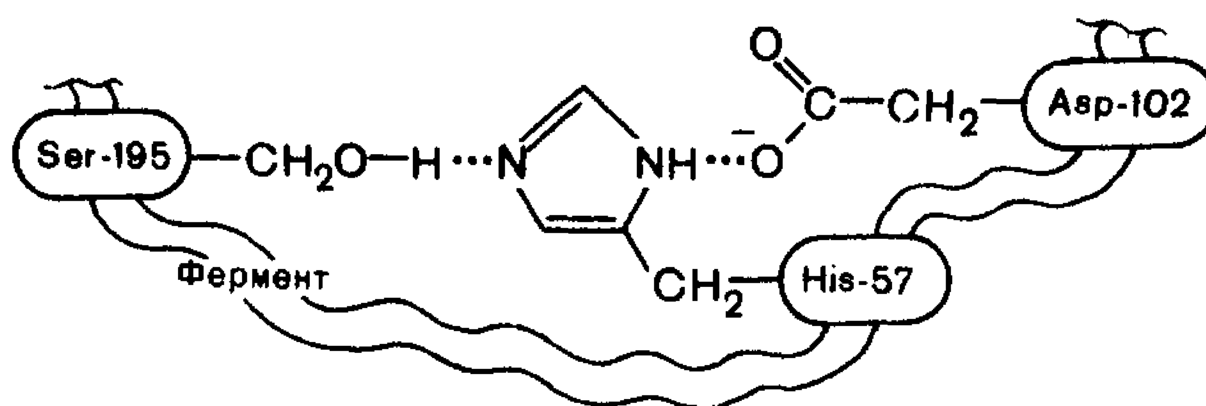
Ключевую роль в этой системе выполняет His-57 за счет кислотно-основных свойств имидазольного кольца (см. 10.2).

В присутствии субстрата в этой системе происходит перенос протона гидроксильной группы Ser-195 к His-57, а от него соответственно к Asp-102, вследствие чего возрастает нуклеофильность атома кислорода бокового радикала Ser-195.

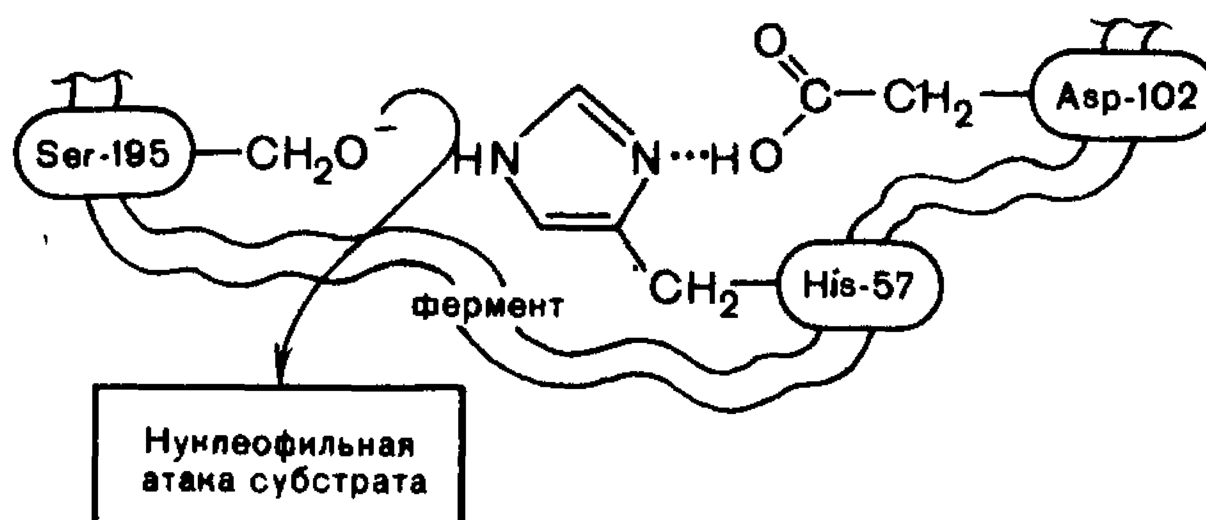
В результате нуклеофильной атаки по карбонильному атому углерода пептидной группы субстрата образуется промежуточное тетраэдрическое соединение I, в котором затем происходит разрыв амидной связи C—N за счет протонирования атома азота с участием His-57.

Активный центр химотрипсина

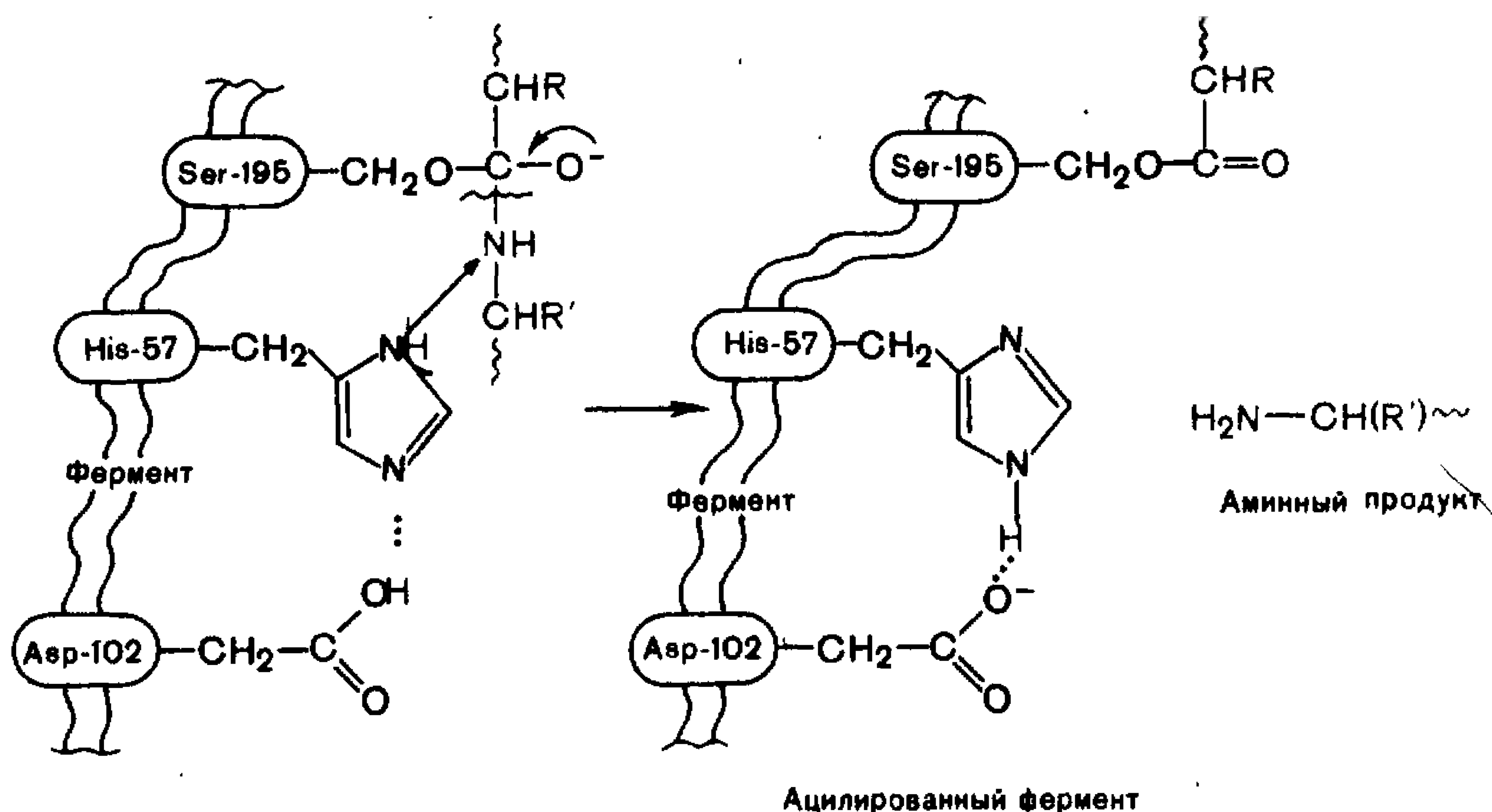
а) в отсутствии субстрата



б) в присутствии субстрата



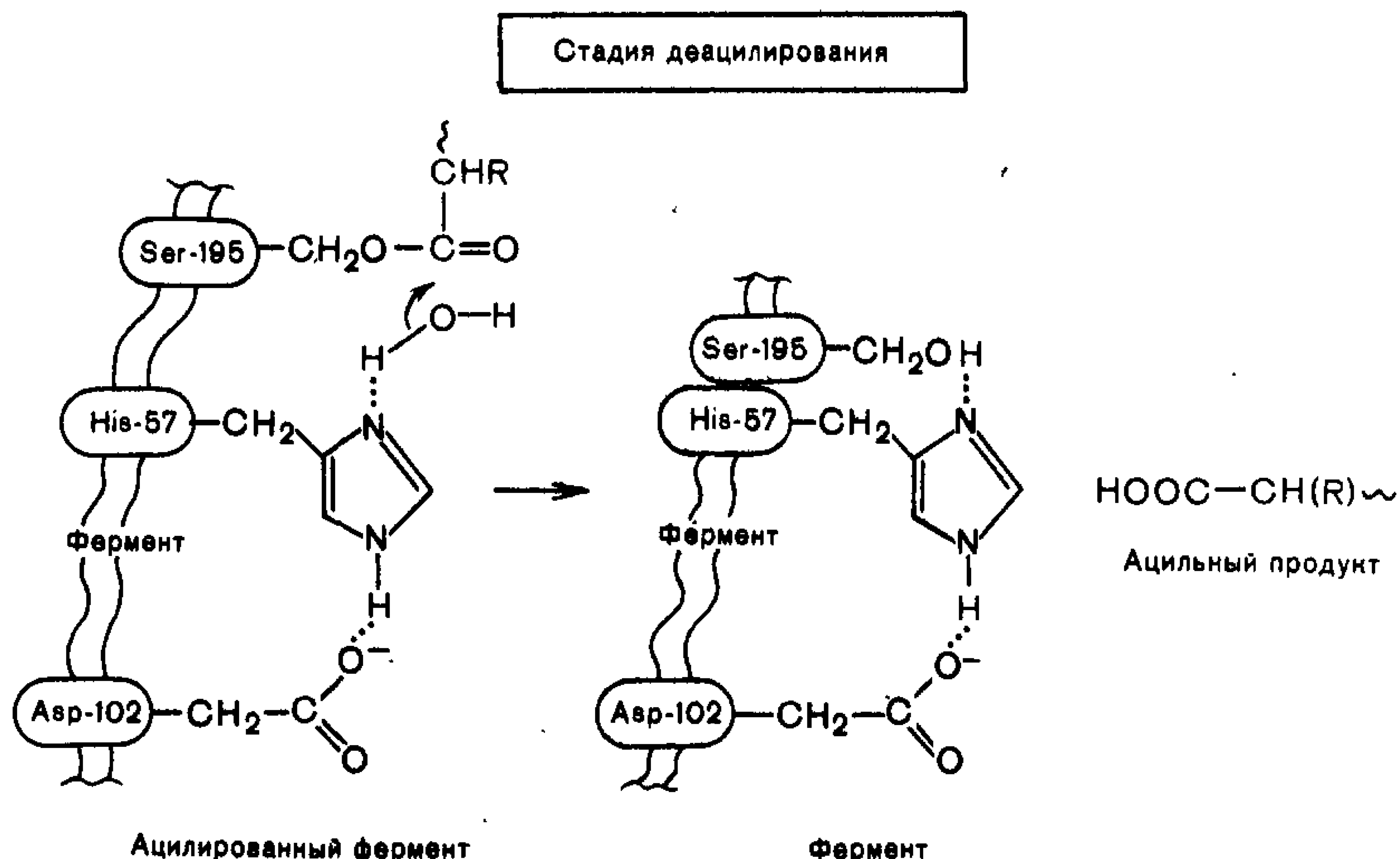
Расщепление пептидной связи (стадия ацилирования)



Ацилированный фермент

Стадию расщепления пептидной связи называют также *стадией ацилирования,* поскольку активный центр фермента оказывается «блокированным» ацильной группой субстрата. Следующая стадия — *стадия деацилирования* — осуществляется в присутствии молекулы воды, которая занимает место ушедшего аминного продукта.

Нуклеофильность молекулы воды повышается за счет включения ее в *систему переноса заряда.* Гидроксидион при этом атакует карбонильный атом углерода ацильной группы с образованием промежуточного тетраэдрического соединения (на схеме оно не приводится) и последующим отщеплением ацильного продукта и освобождением фермента.



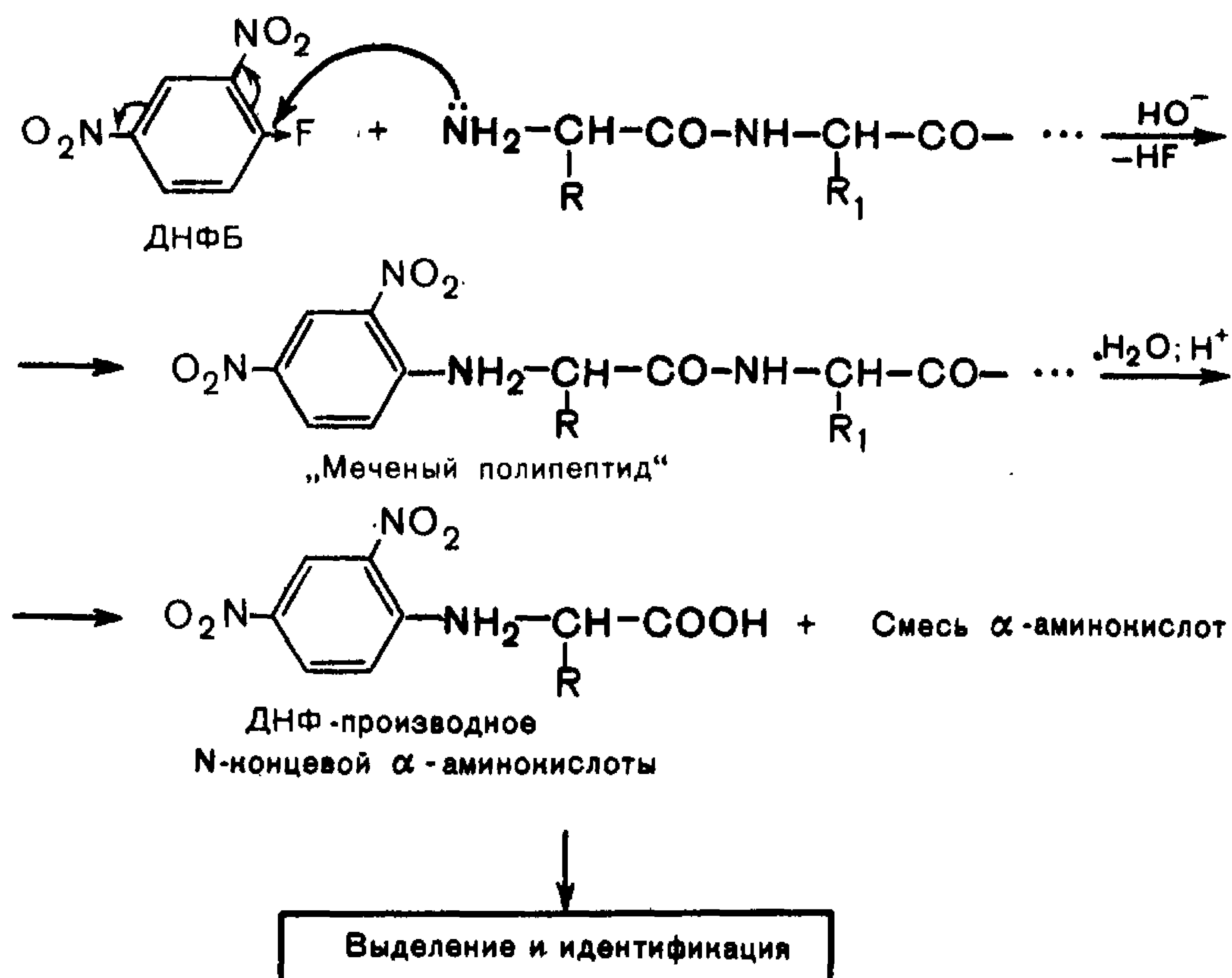
● Аминокислотная последовательность, т. е. порядок чередования α-аминокислотных остатков, составляет первичную структуру пептидов и белков.

Первичная структура определяется путем последовательного отщепления α-аминокислот с какого-либо конца цепи и их идентификации.

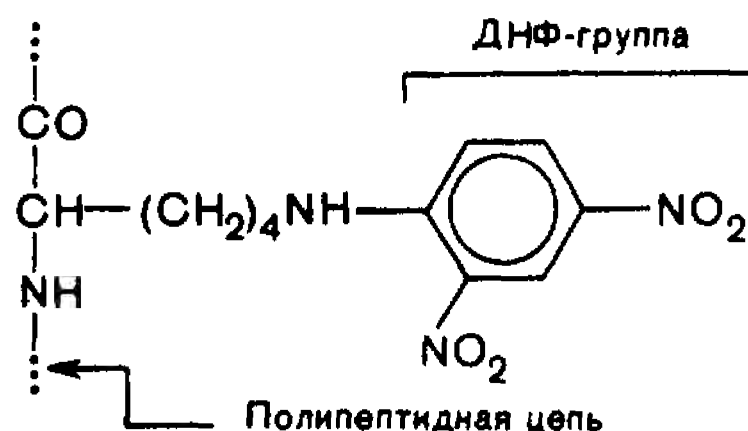
Довольно хорошо разработаны химические способы отщепления α-аминокислот с N-конца.

Метод динитрофенилирования — исторически первый способ отщепления и идентификации N-концевой α-аминокислоты в виде ДНФ-производного (см. 11.1.4), предложенный Ф. Сенгером (1945).

Для ДНФ-группы характерна интересная особенность — она способна связываться с антителами, однако сама не может вызывать иммунный ответ. Для этого ее пришивают к белковой молекуле (за счет взаимодействия с амино-



группой бокового радикала лизинового остатка) и тогда полученный комплекс становится способным выполнять функцию антигена, что важно для иммунной защиты.

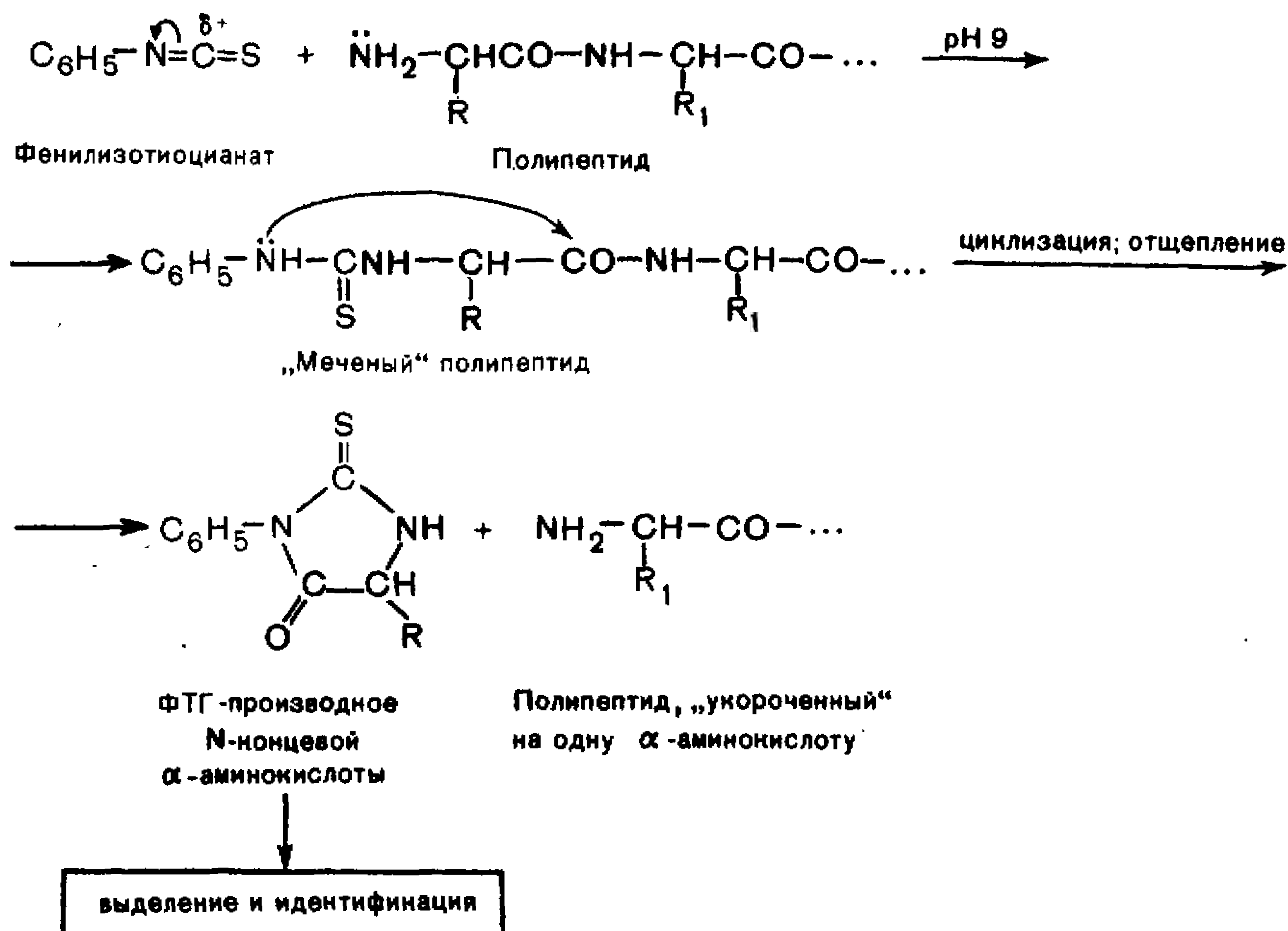


Метод Эдмана заключается во взаимодействии N-концевой α-аминокислоты с фенилизотиоцианатом в щелочной среде. При дальнейшей обработке слабой кислотой без нагревания происходит отщепление от цепи «меченой» концевой ФТГ-аминокислоты (см. 11.1.4). ФТГ-аминокислота идентифицируется методами тонкослойной или газожидкостной хроматографии (см. 15.1).

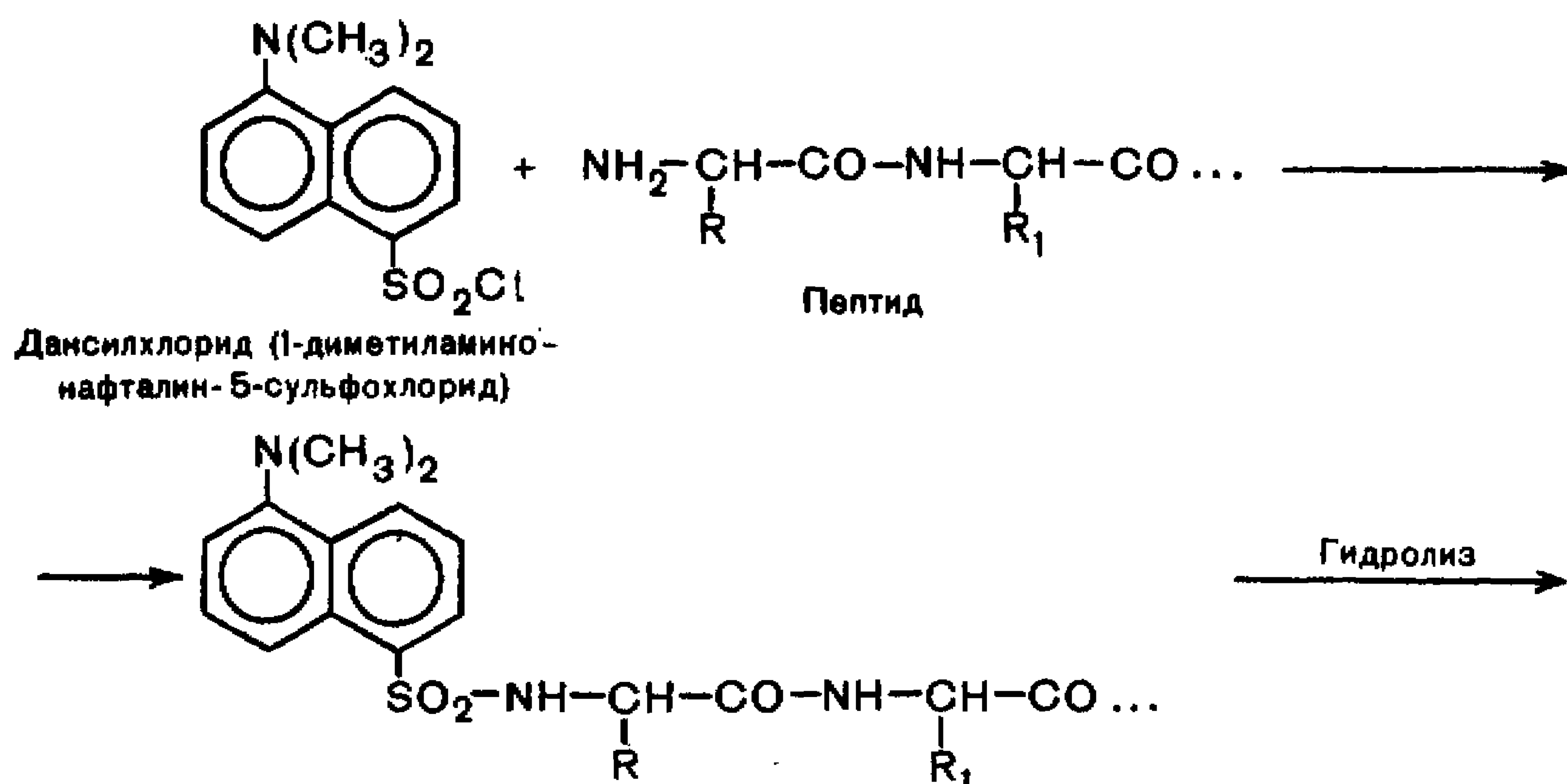
Преимущество метода Эдмана состоит в том, что при отщеплении каждой концевой α-аминокислоты остальная часть пептидной молекулы не разрушается и операции по отщеплению можно повторять.

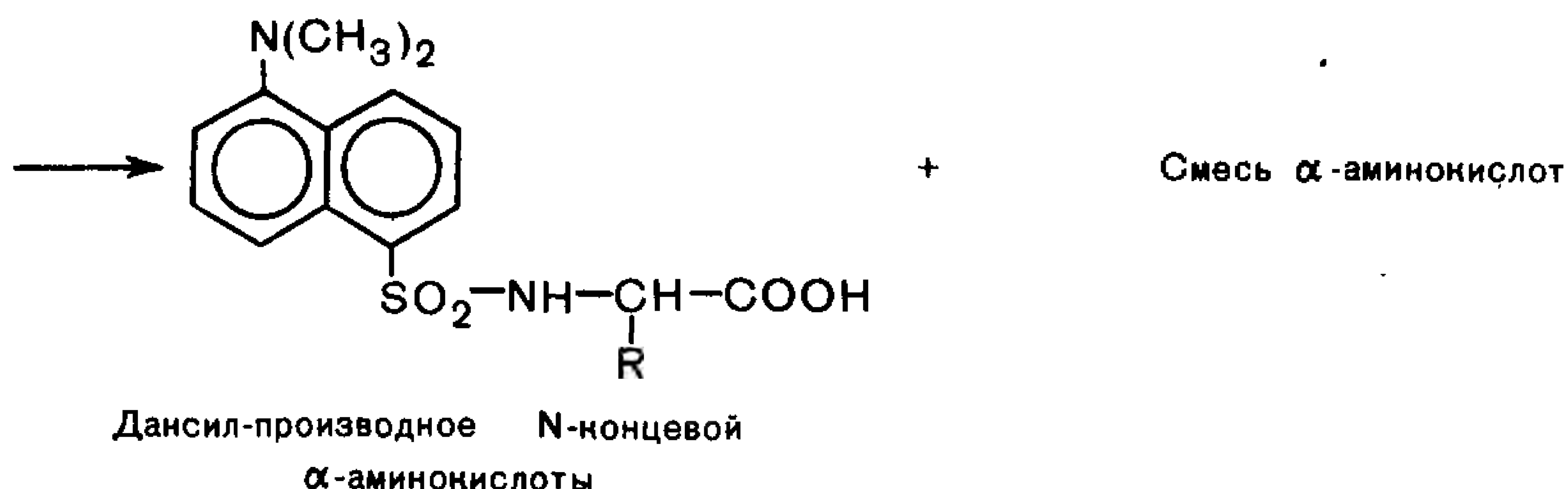
Метод Эдмана оказался пригодным для воспроизведения в автоматическом приборе — секвенаторе (от англ. sequen-

се — последовательность), с помощью которого можно осуществить 40—50 стадий отщепления. Полученное на каждой стадии ФТГ-производное идентифицируется хроматографическим путем.



Дансильный метод основан на получении производных N-концевой α-аминокислоты при обработке дансилхлоридом и последующем отщеплении при гидролизе ~6 н. хлороводородной кислотой (105 °С, 12—16 ч). ДНС-аминокислоты обладают интенсивной флуоресценцией, позволяющей обнаруживать их в ничтожно малых количествах.





Дансил-производное N-концевой α-аминокислоты

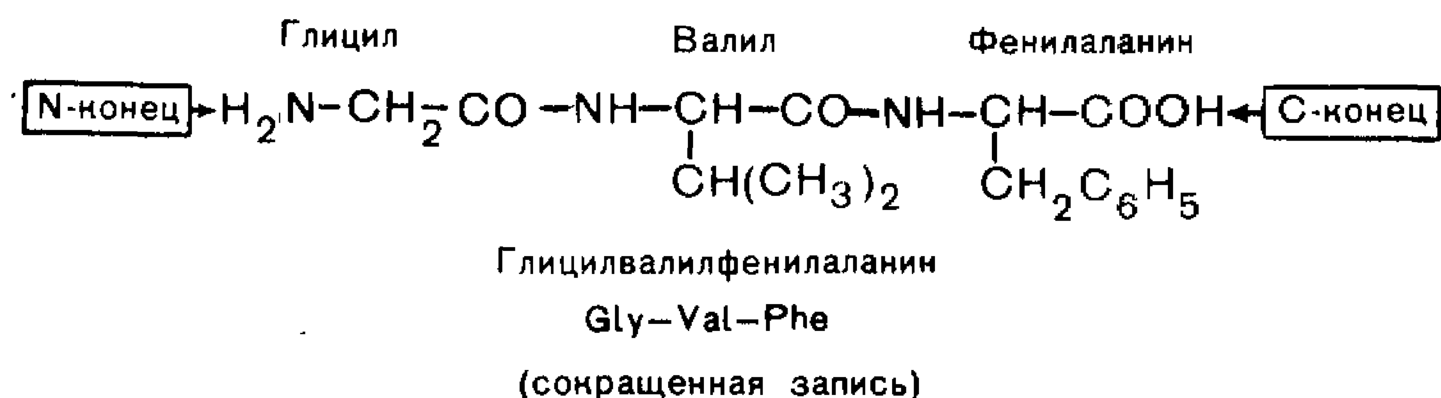
Дансильный метод — один из самых высокочувствительных, так как для идентификации ДНС-аминокислот используется высокоэффективная жидкостная хроматография (см. 15.1) с флуоресцентным детектированием.

По мере совершенствования экспериментальных методов и внедрения автоматических приборов быстро возрастает число пептидов и белков с установленной первичной структурой. К настоящему времени расшифрован состав ~1500 белков, в том числе важнейших гормонов (адренокортикотропный гормон) и ферментов (*химотрипсиноген, карбоксипептидаза, аспартат-трансаминаза*).

11.2.2. Строение и синтез пептидов

Пептиды по сравнению с белками являются более удобными объектами для физико-химического исследования, и поэтому для многих из них установлена структура и разработаны методы синтеза. Названия пептидов строятся путем последовательного перечисления аминокислотных остатков, начиная с N-конца, с добавлением суффикса **-ил**, кроме последней С-концевой аминокислоты, для которой сохраняется ее полное название. Другими словами, названия α-аминокислот, вступивших в образование пептидной связи своей СООН-группой, оканчиваются в названии пептида на **-ил**: алан**ил**, вал**ил** и т. п. (для остатка аспарагиновой кислоты используется название аспартил).

Трипептид



Глицилвалилфенилаланин
Gly–Val–Phe
(сокращенная запись)

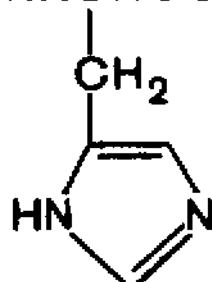
Пептиды содержатся во всех видах организмов. В отличие от белков они имеют более разнородный аминокислотный состав, в частности довольно часто включают аминокислоты D-ряда.

В структурном отношении они также более разнообразны: содержат циклические фрагменты, разветвленные цепи и т. д. Пептидную природу имеют многие антибиотики, токсины, гормоны.



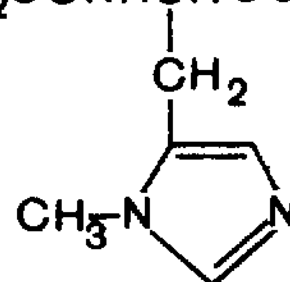
Дипептиды. Представителями самых «маленьких» пептидов являются содержащиеся в мышцах животных и человека к а р н о з и н и а н с е р и н. В их состав входит остаток необычной аминокислоты — β-аланина (структурный изомер α-аланина).





Карнозин
(β-аланил-L-гистидин)

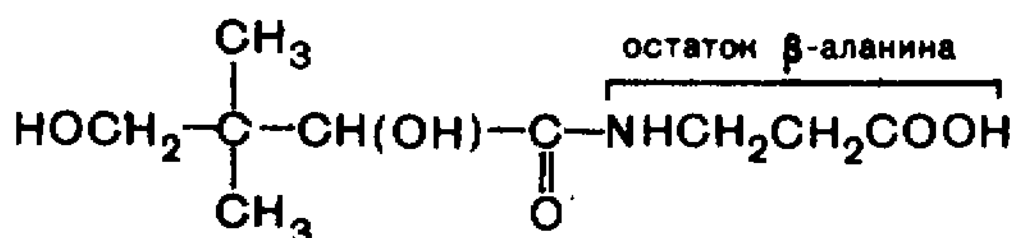




Ансерин
(β-аланил-N-метил-L-гистидин)

Высказано предположение, что они могут выполнять буферные функции при физиологических значениях pH за счет наличия имидазольного кольца (остаток гистидина) с $pK_a \sim 6$.

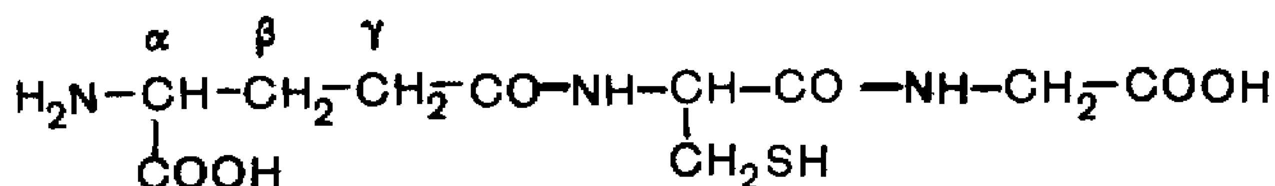
Остаток β-аланина входит в состав пантотеновой кислоты, являющейся структурным элементом кофермента А (см. 6.3). Другой структурный элемент синтезируется из валина, превращающегося в результате трансаминирования в соответствующую α-оксокислоту, которая затем формилируется, а оксогруппа восстанавливается в спиртовую.



Пантотеновая кислота

Способностью к синтезу пантотеновой кислоты наделены только растения и бактерии, но не животные.

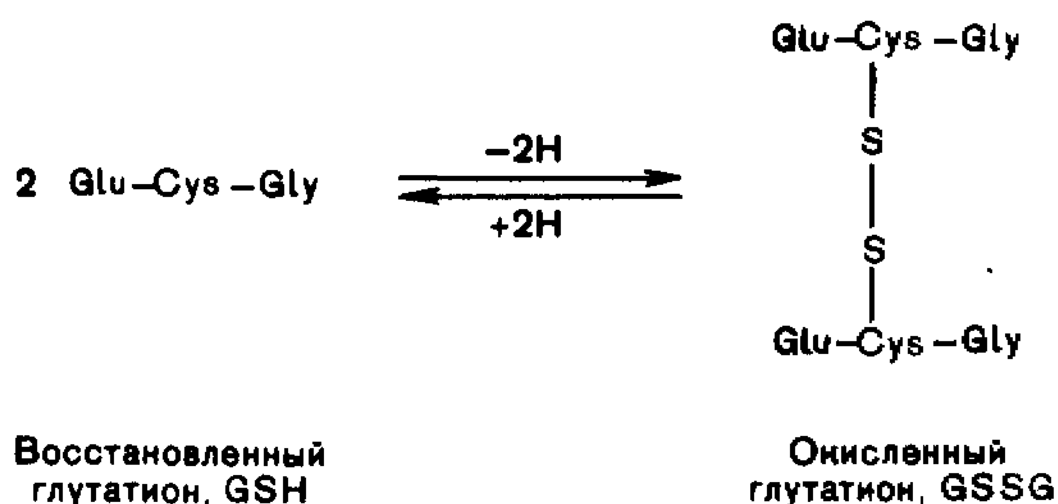
Трипептиды. Один из наиболее распространенных представителей — г л у т а т и о н — содержится во всех животных, растениях и бактериях.



γ-Глутамилцистеинилглицин (γ-Glu-Cys-Gly)

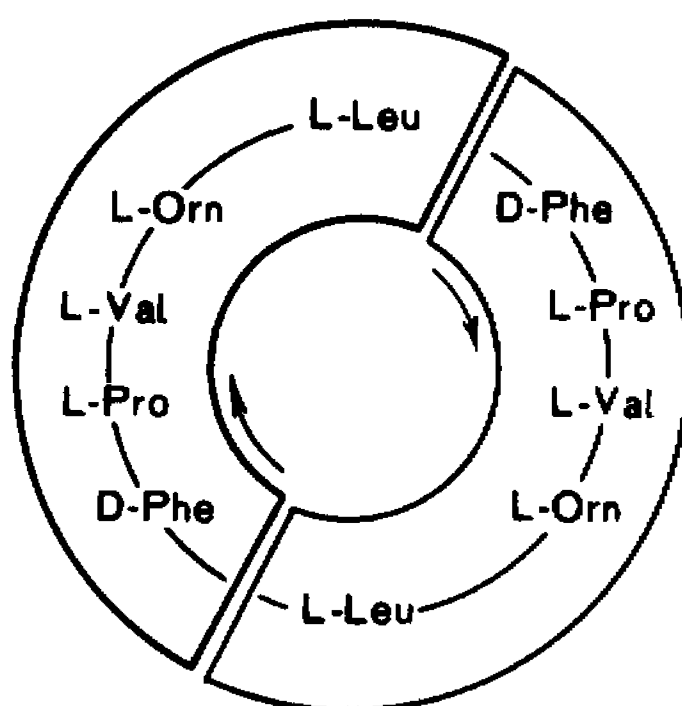
Глутатион

Наличие цистеина в составе глутатиона обусловливает возможность существования последнего как в восстановленной, так и окисленной формах.



Глутатион участвует в ряде окислительно-восстановительных процессов. Он выполняет функцию протектора белков, т. е. вещества, предохраняющего белки со свободными тиольными группами —SH от окисления с образованием дисульфидных связей —S—S—. Это касается тех белков, для которых такой процесс нежелателен. Глутатион в этих случаях принимает на себя действие окислителя и таким образом «защищает» белок. При окислении глутатиона происходит межмолекулярное сшивание двух трипептидных фрагментов за счет дисульфидной связи. Процесс обратим.

Пептидные антибиотики. Некоторые пептиды проявляют антибактериальное действие и используются как лекарственные средства. Так, грамицидин S — циклический декапептид, оказывающий антибактериальное действие на стрептококки, пневмококки и другие микроорганизмы, продуцируется споровой палочкой Bacillus brevis. Он был выделен Г. Ф. Граузе и М. Г. Бражниковой (1942). К циклопептидам относятся антибиотики полимиксины.



Грамицидин S

В состав грамицидина S наряду с ранее известными α-аминокислотами входит L-орнитин $NH_2(CH_2)_3CH(NH_2)COOH$, который

в организме человека образуется из аргинина в метаболическом цикле мочевины, но в составе белков человеческого организма не содержится.

Грамицидин способен быть ионофором, т. е. переносчиком ионов через мембраны. В частности, с его помощью через мембрану переносятся ионы K^+, а также Na^+ и других одновалентных катионов.

Ионофором является и другой циклический пептид — в а л и н о м и ц и н, способный специфически связывать и переносить ионы калия. В валиномицине наряду с пептидными содержатся и сложноэфирные группы, в образовании которых участвуют α-гидроксикислоты — молочная (2-гидроксипропановая) и α-гидроксиизовалериановая (2-гидрокси-3-метилбутановая).

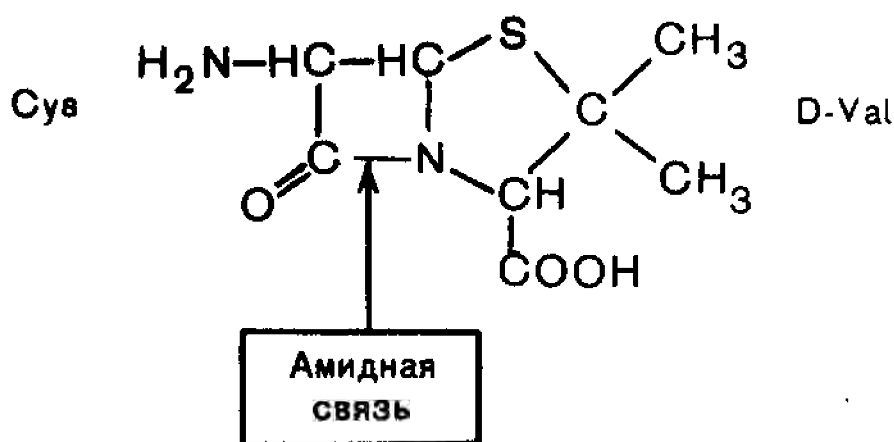
Циклическая молекула валиномицина построена из трех идентичных фрагментов, в состав каждого из которых последовательно входят остатки D-валина, L-молочной кислоты, L-валина и D-гидроксиизовалериановой кислоты.

Конформация валиномицина напоминает браслет, внутренняя полость которого точно соответствует ионному радиусу иона K^+, который таким образом оказывается «окутанным» гидрофобной оболочкой валиномицина и легко переносится через мембраны. С ионами Na^+ валиномицин практически не взаимодействует.

В области мембранологии ведутся широкие исследования по поиску синтетических ионофоров, среди которых наибольшего внимания заслуживают краун-эфиры (см. 9.3.1).

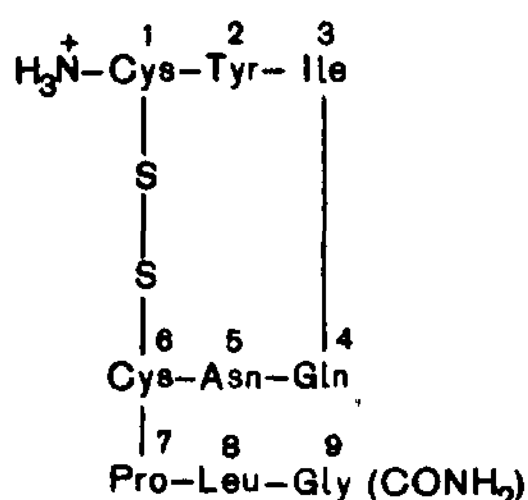
Работы акад. М. М. Шемякина и сотр. явились основой для установления принципа функционирования антибиотика валиномицина как ионофора. Поэтому не случайно перед зданием Института биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР в Москве водружена оригинальная скульптура калиевого комплекса валиномицина.

Структурной основой пенициллиновых антибиотиков (см. 10.7), продуцируемых плесневыми грибами Penicillium, является 6-аминопенициллановая кислота, которая может рассматриваться как дипептид, построенный из остатков D-валина и цистеина.

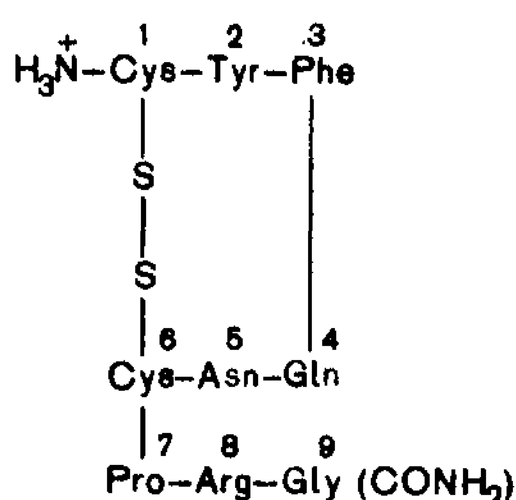


Пептидные гормоны. Большое значение имеет группа пептидов, проявляющих гормональное действие, т. е. регулирующих химические реакции в организме. Многие из них детально изучены, некоторые открыты совсем недавно.

В 1953 г. В. Дю Виньо установил строение двух гормонов — о к с и т о ц и н а и в а з о п р е с с и н а, выделяемых задней долей гипофиза. Оба гормона содержат по 9 аминокислотных остатков, т. е. являются нонапептидами. Окситоцин и вазопрессин имеют близкую первичную структуру и различаются только двумя остатками α-аминокислот: вместо изолейцина (3) и лейцина (8) в окситоцине и вазопрессине содержатся остатки фенилаланина (3) и аргинина (8). Оба пептида содержат одну дисульфидную связь, и на С-конце вместо свободной СООН-группы — амидную —$CONH_2$.



Окситоцин



Вазопрессин

Небольшого различия в аминокислотной последовательности оказывается достаточно для специфического биологического действия каждого из этих гормонов. Окситоцин встречается только у женских особей. Он вызывает сокращение гладкой мускулатуры, особенно мускулатуры матки, и применяется в ветеринарных гинекологии и акушерстве. Вазопрессин содержится и в женском и мужском организмах. Он регулирует минеральный обмен и баланс жидкости (антидиуретический гормон). В последнее время установлено, что вазопрессин относится к числу мощных стимуляторов запоминания.

И н с у л и н — гормон, ответственный за контроль метаболизма углеводов, жиров и белков, вырабатывается поджелудочной железой. С недостатком инсулина в организме связаны серьезные нарушения углеводного обмена (сахарный диабет). Молекулярная масса инсулина 5727, молекулярная формула $C_{259}H_{377}N_{65}O_{75}S_6$. Для того, чтобы эту молекулярную формулу «превратить» в формулу строения, потребовались годы напряженного труда: в 1943 г. Ф. Сенгер приступил к расшифровке строения инсулина и лишь через 10 лет получил ответ.

Фредерик Сенгер (род. 1918) — крупнейший современный исследователь белка и нуклеиновых кислот; автор стратегического плана определения аминокислотной последовательности в белках («блочного» метода). За установление строения инсулина в 1958 г. удостоен Нобелевской премии. В 1980 г. ему вторично присуждена Нобелевская премия за работы, связанные с расшифровкой генетического кода.

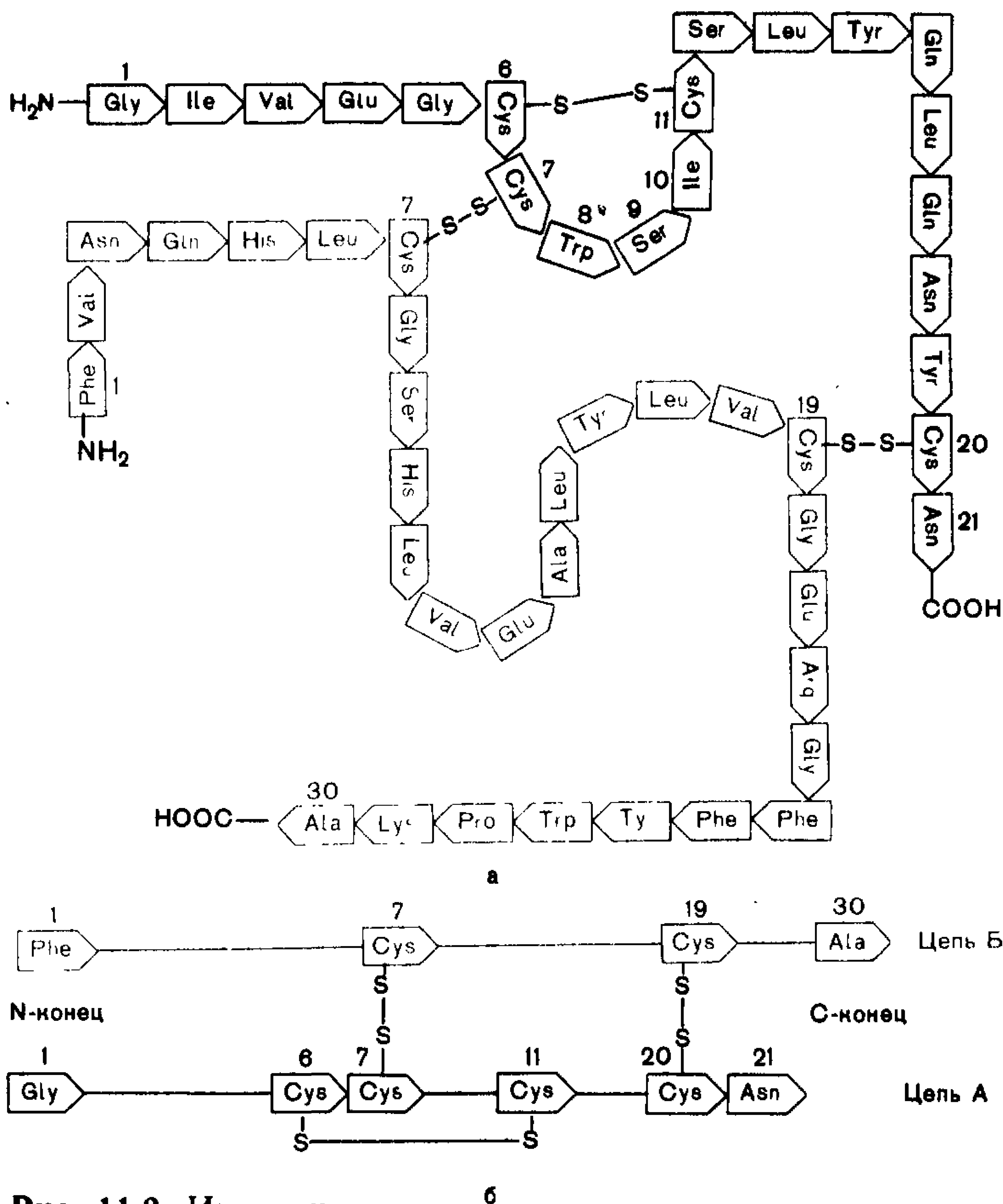


Рис. 11.2. Инсулин.

а — аминокислотная последовательность; б — соединение цепей А и Б дисульфидными связями.

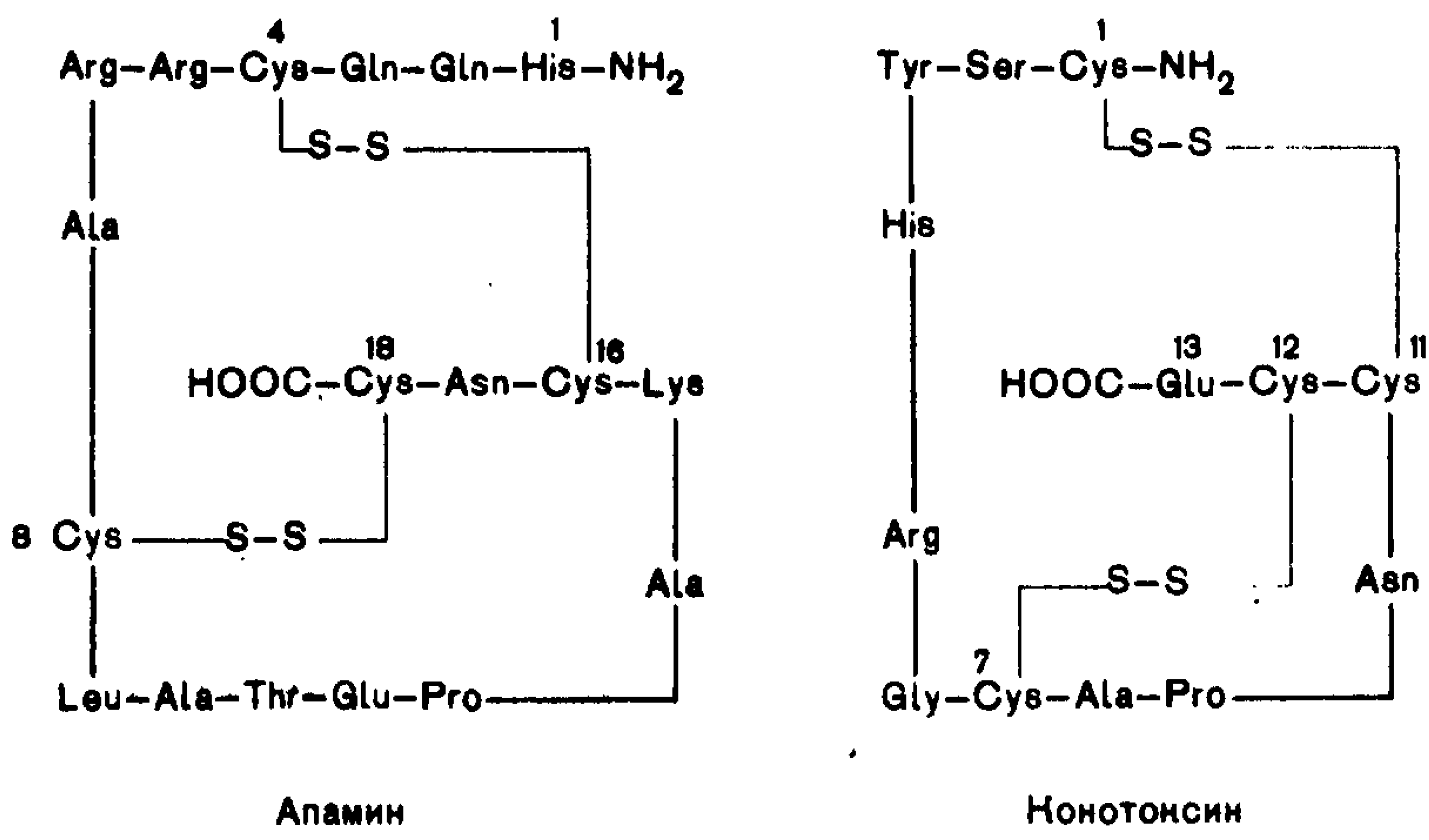
Инсулин состоит из двух пептидных цепей А и Б (рис. 11.2), соединенных двумя дисульфидными мостиками (7,7 и 19,20). Цепь А содержит 21, а цепь Б — 30 аминокислотных остатков. Кроме того, в цепи А имеется дисульфидная связь между Cys-6 и Cys-11, вызывающая образование петли.

Видовая специфичность инсулинов связана с изменениями на участке 8—10 цепи А. Например, в инсулине человека на этом участке имеется последовательность Thr—Ser—Ile, быка — Ala—Ser—Val, барана — Ala—Gly—Val, лошади — Thr—Gly—Ile.

Пептидные токсины. Пептидно-белковую природу имеют многие токсичные вещества, например токсины ядовитых грибов, пчел, змей, скорпионов.

Пептид апамин является токсичным компонентов яда пчел и оказывает сильное действие на центральную нервную систему. Апамин содержит 18 аминокислотных остатков, это один из низко-

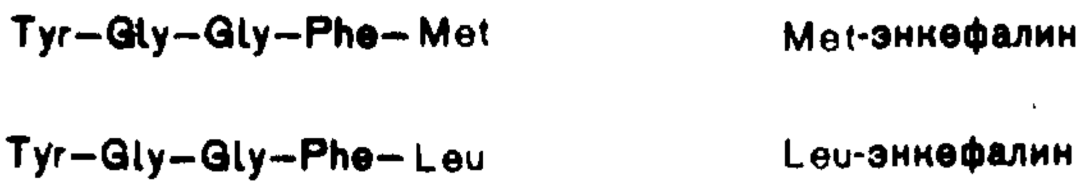
молекулярных нейротоксинов. Наименьшую молекулярную массу имеют нейротоксины из морского моллюска — конотоксины, состоящие из 13—15 аминокислотных остатков. Конотоксины обладают очень высокой токсичностью.



Апамин Конотоксин

Изучение строения и физиологического действия токсинов представляет интерес не только с позиции поиска путей их обезвреживания, но и для выяснения принципов строения с целью моделирования аналоговых лекарственных средств.

Нейропептиды. К ним относятся пептиды, содержащиеся в головном мозге (их известно более 150). Первые два представителя нейропептидов, названные энкефалинами, были выделены из мозга животных в 1975 г. Оба являются пентапептидами, отличающимися только С-концевой α-аминокислотой, что нашло отражение в их названиях.

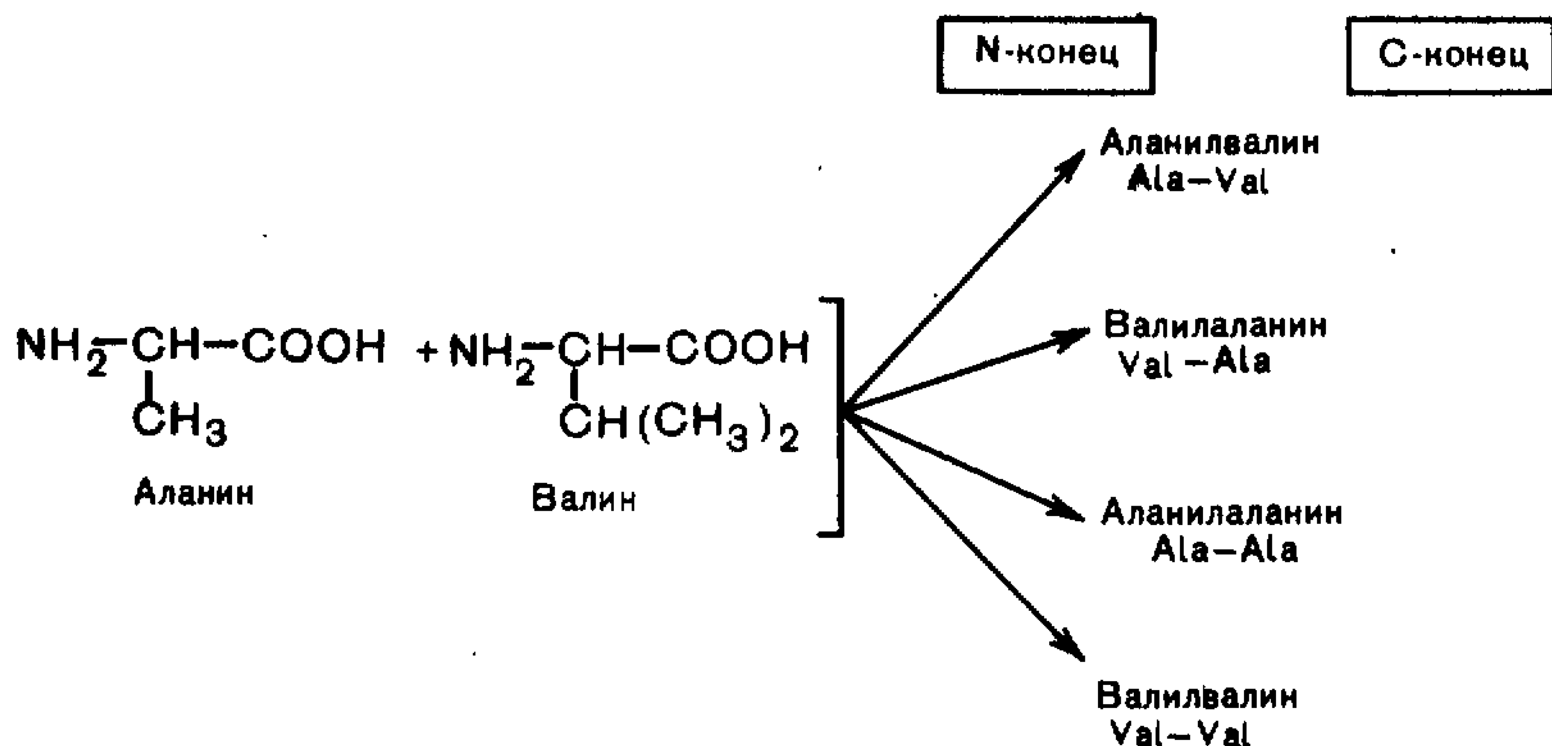


Met-энкефалин

Leu-энкефалин

Эти пептиды оказывают обезболивающее действие и используются как лекарственные средства.

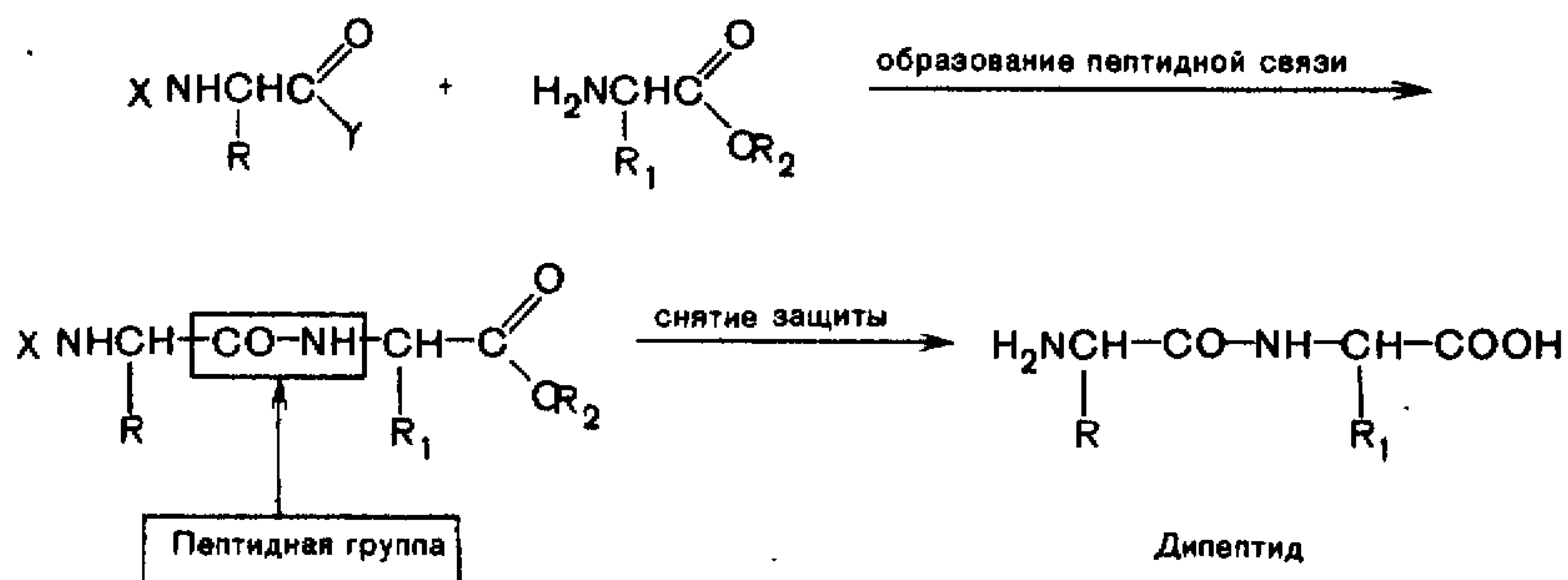
Расшифровка первичной структуры многих пептидов послужила стимулом для развития работ по их синтезу. Сложность синтеза пептидной макромолекулы связана с необходимостью обеспечения строго определенной последовательности аминокислот. Учитывая бифункциональность аминокислот, даже в простейшем случае сочетания двух компонентов, например аланина и валина, можно получить четыре пептида.



Три аминокислотных остатка могут дать 6 трипептидов, четыре — 20 тетрапептидов, двадцать — около 10^{14} пептидов, т. е. практически бесконечное количество сочетаний. Именно этим обусловлено многообразие пептидов и белков.

Легко представить трудности, возникающие при необходимости соединения в заданной последовательности нескольких сотен аминокислот. В настоящее время разработана стратегия синтеза пептидов, заключающаяся в использовании на соответствующих этапах защиты (блокирования) одних и активации других функциональных групп. Активными должны быть функциональные группы, образующие амидную связь, т. е. карбоксильная группа одной аминокислоты (1-й компонент) и аминогруппа другой аминокислоты (2-й компонент).

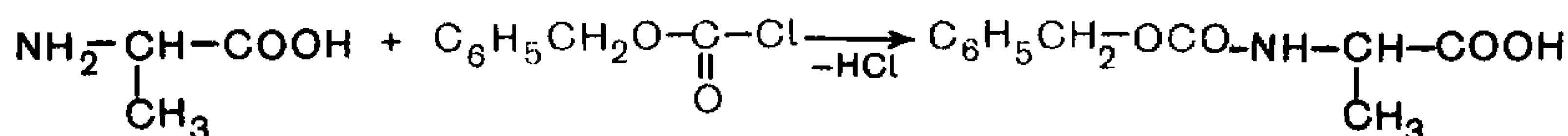
Аминогруппу 1-го компонента защищают ацильным радикалом (см. 11.1.4), а карбоксильную группу 2-го компонента — превращением ее в сложноэфирную (см. 7.3.2). В 1-м компоненте карбоксильную группу активируют путем перевода в смешанный ангидрид (см. 11.1.4). Принципиальная схема последовательности экспериментальных операций в синтезе пептидов может быть представлена в следующем общем виде.



В качестве примера приведен синтез дипептида а л а н и л - в а л и н а.

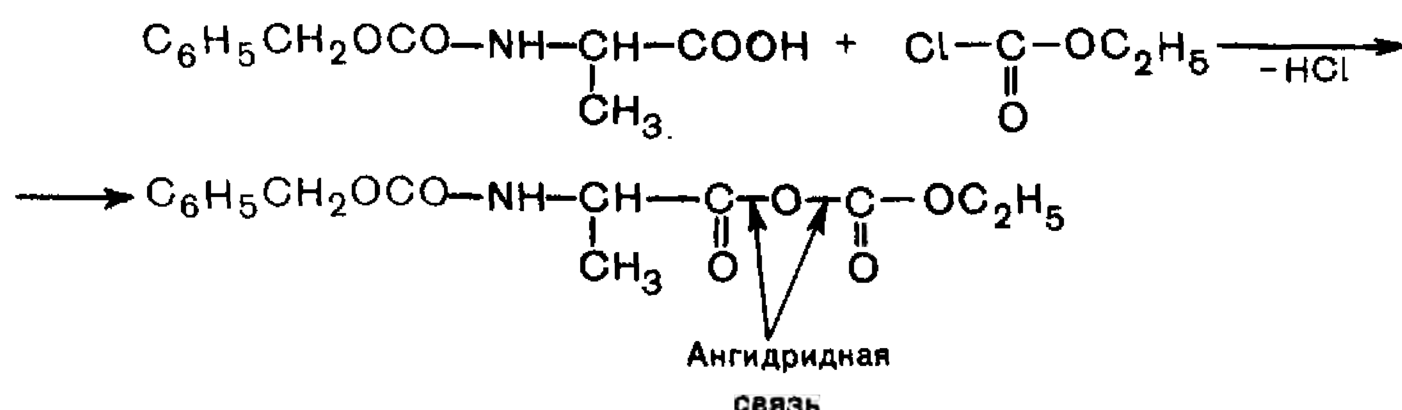
1-ый КОМПОНЕНТ–АЛАНИН

Защита NH_2-группы:



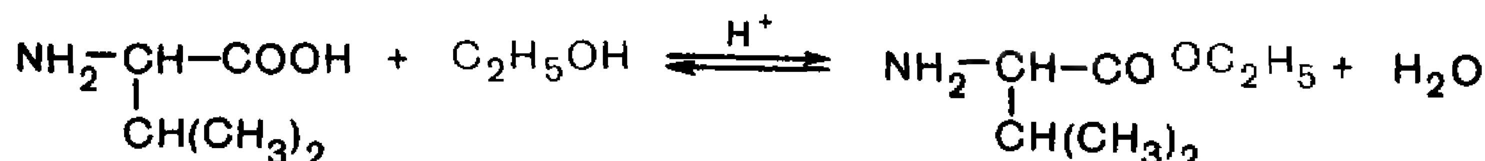
α-Аланин   Карбобензоксихлорид   Карбобензокси-группа

Активация СООН-группы:



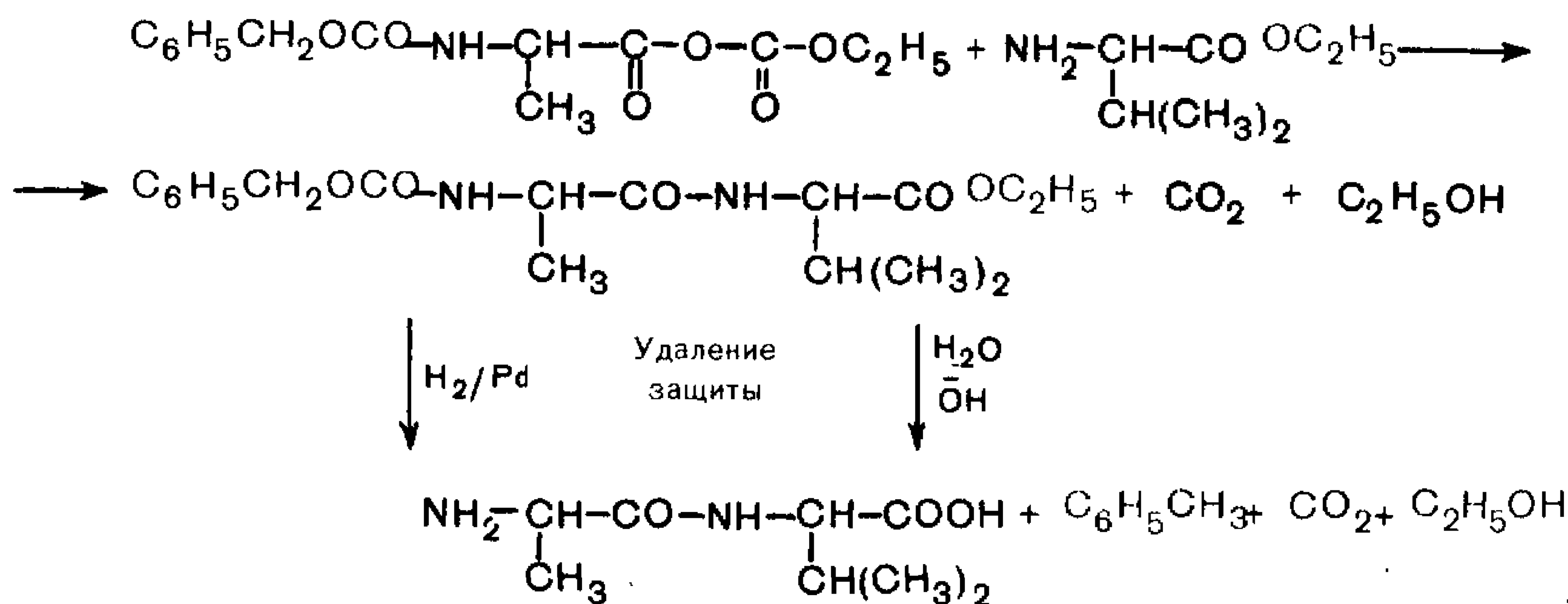
2-ой КОМПОНЕНТ–ВАЛИН

Защита СООН-группы:



Валин   Этиловый эфир валина

Образование амидной связи:



Аланилвалин   Толуол

Метод последовательного, «шаг за шагом» наращивания цепи явился принципиально правильным путем синтеза пептидов и белков по сравнению с первоначальными попытками синтеза за счет одновременной конденсации смеси α-аминокислот.

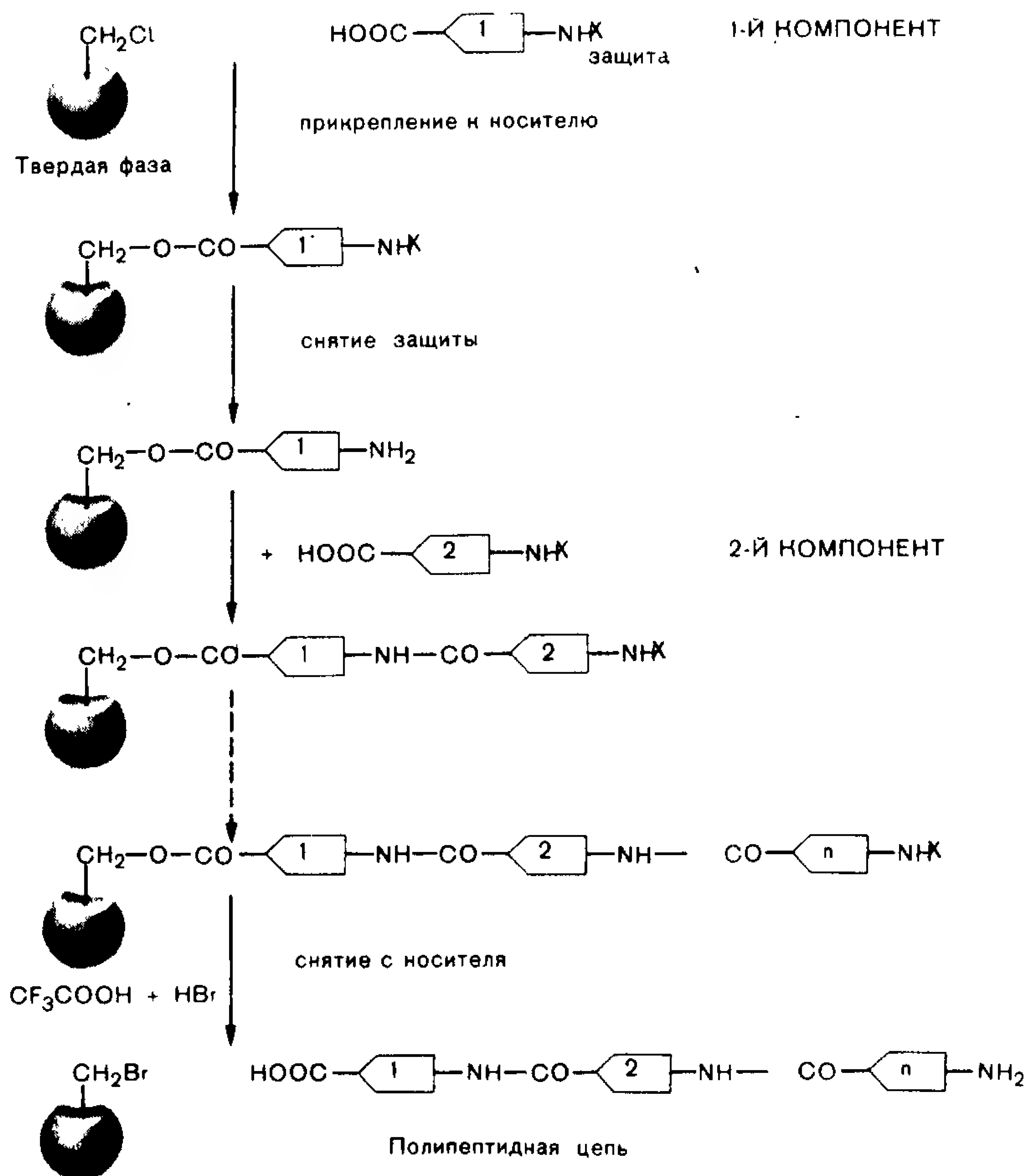


Рис. 11.3. Твердофазный синтез пептидов.

Первым примером синтеза биологически активных пептидов послужило воссоздание полной структуры двух гормонов — окситоцина и вазопрессина (1953—1955). Крупным успехом был синтез инсулина, осуществленный в нескольких странах (1963—1965).

Классический синтез пептидов включает большое число экспериментальных операций, при этом обязательными являются операции по выделению и очистке продукта на каждой стадии, что сопряжено с потерями. Поэтому неудивительно, что при завершении синтеза исследователь получает лишь миллиграммы конечного продукта. Например, в ходе трехлетней работы по синтезу инсулина осуществлено 223 химических реакций, и при этом выход его составил 0,02—0,07 %.

Эти трудности в значительной мере были преодолены при использовании **твердофазного синтеза** пептидов [Меррифилд Б., 1962]. В этом методе в отличие от классического синтеза используется твердый носитель (твердая фаза) в виде зерен полимерной смолы (диаметр 20—70 мкм), поверхность которых содержит хлорметильные — CH_2Cl группы («якорные» группы) (рис. 11.3).

Первая α-аминокислота с защищенной NH_2-группой (БОК-защита) прикрепляется («садится на якорь») к поверхности твердой фазы за счет карбоксильной группы. Таким образом возникает фиксированный С-конец будущей полипептидной цепи. При взаимодействии со следующей α-аминокислотой с защищенной аминогруппой образуется пептидная связь и так операции продолжаются, вклю-

чая снятие защиты с аминогруппы на каждом этапе. Отмывание от примесей производится прямо на носителе и лишь после окончания синтеза полипептид снимают с носителя, действуя бромоводородной кислотой.

Все экспериментальные операции в твердофазном синтезе легко автоматизируются. Поэтому в настоящее время этот синтез осуществляется с помощью приборов — синтезаторов, в которых все операции совершаются в запрограммированной последовательности. Если в классическом синтезе для присоединения одной аминокислоты требовались дни и недели, то в твердофазном синтезе цепь можно удлинить на 6 аминокислот в сутки.

Метод Меррифилда быстро вошел в практику. Этим методом были синтезированы цепи А и Б инсулина (1967), апоферритин (1968), *рибонуклеаза* А (1969). В синтезе *рибонуклеазы* были соединены 124 аминокислотных остатка, что потребовало проведения 369 химических реакций и 1131 автоматических операций (промывки и т. п.) без промежуточного выделения продуктов. К настоящему времени с помощью этого метода синтезировано большое количество пептидов, содержащих 50 и более аминокислотных остатков.

Школой акад. М. М. Шемякина предложен так называемый **жидкофазный метод синтеза** пептидов, в котором твердый носитель заменен растворимым полистиролом. При использовании этого метода сохраняются все преимущества синтеза, проводимого в растворе, т. е. более высокая скорость реакции и более широкий выбор реагентов и защитных групп.

11.3. ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ПОЛИПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ

Для высокомолекулярных полипептидов и белков наряду с первичной структурой характерны более высокие уровни организации, которые принято называть вторичной, третичной и четвертичной структурами.

Вторичная структура описывается пространственной ориентацией основной полипептидной цепи, третичная — трехмерной архитектурой всей белковой молекулы. Как вторичная, так и третичная структуры связаны с упорядоченным расположением макромолекулярной цепи в пространстве.

Вторичная структура закрепляется, как правило, с помощью водородных связей между пептидными группами, довольно близко расположенными в цепи α-аминокислотных остатков. Ее основные виды — α-спираль и β-структура. Третичная структура стабилизируется не только водородными связями, но и другими видами взаимодействий, например ионным, гидрофобным, а также дисульфидными связями.

Первые три уровня характерны для структурной организации всех белковых молекул. Четвертый уровень встречается при образовании единых белковых комплексов, состоящих из нескольких полипептидных цепей.

Определяющее значение в формировании более высоких уровней организации белковых молекул имеет их первичная структура. Природа α-аминокислотных остатков и порядок их соединения обусловливают характер стабилизации более высокоорганизованных структур. При этом существенную роль играет важнейшее звено первичной структуры — пептидная группа.

Строение пептидной группы. В пептидной (амидной) группе —CONH— атом углерода находится в состоянии sp^2-гибридизации. Неподеленная пара электронов атома азота вступает в со-

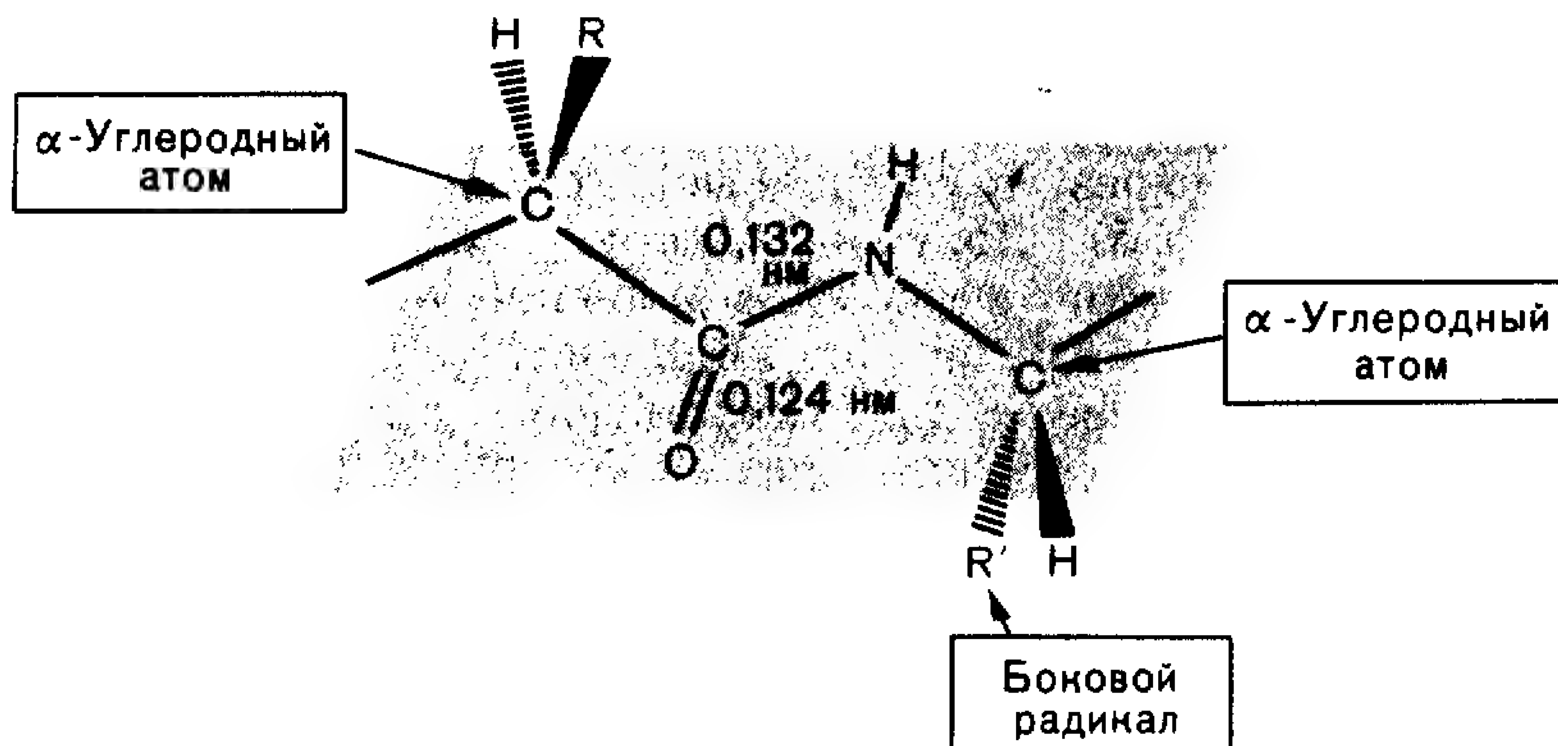
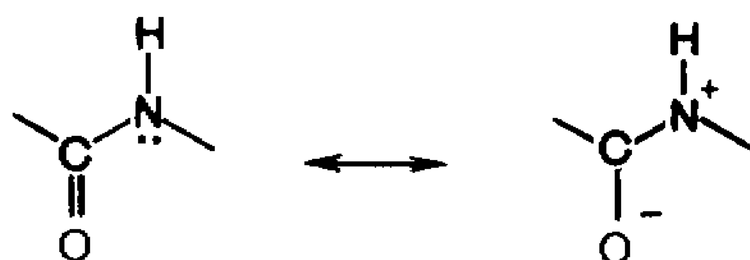


Рис. 11.4. Расположение на плоскости пептидной группы —CONH— и α-углеродных атомов аминокислотных остатков.

пряжение с π-электронами двойной связи C═O. С позиций электронного строения пептидная группа представляет собой трехцентровую *p*,π-сопряженную систему (см. 2.3.1), электронная плотность в которой смещена в сторону более электроотрицательного атома кислорода. Атомы C, O и N, образующие сопряженную систему, находятся в одной плоскости. Распределение электронной плотности в амидной группе можно представить с помощью граничных структур.



В результате сопряжения происходит некоторое выравнивание длин связей. Двойная связь C═O удлиняется до 0,124 нм против обычной длины 0,121 нм, а связь C—N становится короче — 0,132 нм по сравнению с 0,147 нм в обычном случае (рис. 11.4). Наличие плоской сопряженной системы в пептидной группе является причиной затруднения вращения вокруг связи C—N (барьер вращения составляет 63—84 кДж/моль). Таким образом, электронное строение предопределяет достаточно жесткую *плоскую* структуру пептидной группы.

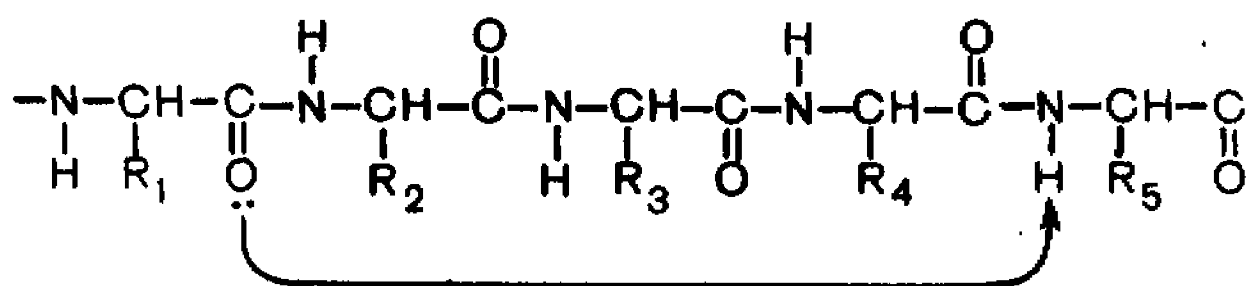
Как видно из рис. 11.4, α-углеродные атомы аминокислотных остатков располагаются в плоскости пептидной группы по разные стороны от связи C—N, т. е. в более выгодном *транс*-положении: боковые радикалы R аминокислотных остатков в этом случае будут наиболее удалены друг от друга в пространстве.

Полипептидная цепь имеет удивительно однотипное строение и может быть представлена в виде ряда расположенных под углом друг к другу плоскостей пептидных групп, соединенных между собой через α-углеродные атомы связями C_α—N и C_α—C_{sp^2} (рис. 11.5). Вращение вокруг этих одинарных связей весьма ограничено вследствие затруднений в пространственном размещении боковых радикалов аминокислотных остатков. Таким образом электронное и пространственное строение пептидной группы во многом предопределяет структуру полипептидной цепи в целом.

Вторичная структура. Учитывая различные виды ограничений вращения вокруг σ-связей, Л. Полинг и Р. Кори (1950) расчетным путем показали, что для полипептидной цепи одной из наиболее выгодных конформаций является расположение в пространстве в виде правозакрученной спирали, названной ими α-*спиралью* (рис. 11.6, а).

Пространственное расположение α-спирализованной полипептидной цепи можно представить, вообразив, что она обвивает некий цилиндр (рис. 11.6, б). На один виток спирали в среднем приходится 3,6 аминокислотных остатков, шаг спирали составляет 0,54 нм, диаметр — 0,5 нм. Плоскости двух соседних пептидных групп располагаются при этом под углом 108°, а боковые радикалы α-аминокислот находятся на наружной стороне спирали, т. е. направлены как бы от поверхности цилиндра.

Основную роль в закреплении такой конформации цепи играют водородные связи, которые в α-спирали образуются между карбонильным атомом кислорода каждого первого и атомом водорода NH-группы каждого пятого α-аминокислотных остатков.



Водородные связи направлены почти параллельно оси α-спирали (рис. 11.7). Они удерживают цепь в закрученном состоянии.

Обычно белковые цепи спирализованы не полностью, а лишь частично. В таких белках, как миоглобин и гемоглобин, содержатся довольно длинные α-спиральные участки, например цепь миоглобина спирализована на 75 %. Во многих же других белках доля спиральных участков в цепи может быть небольшой.

Другим видом вторичной структуры полипептидов и белков является β-*структура*, называемая также *складчатым листом*, или *складчатым слоем*. В складчатые листы укладываются вытянутые полипептидные цепи, связываемые множеством водородных связей между пептидными группами этих цепей. В большинстве случаев складчатый лист включает

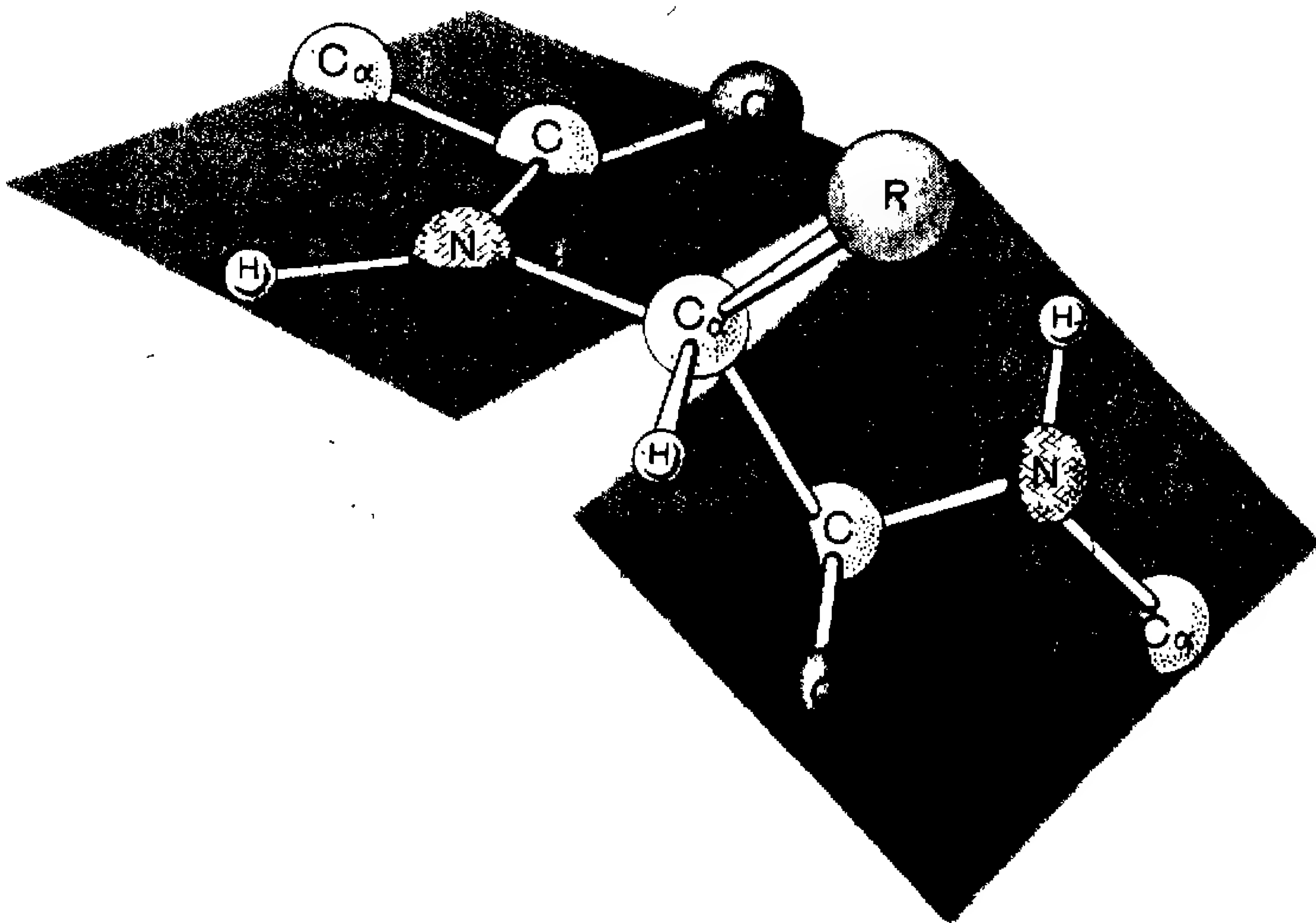


Рис. 11.5. Взаимное положение плоскостей пептидных групп в полипептидной цепи.

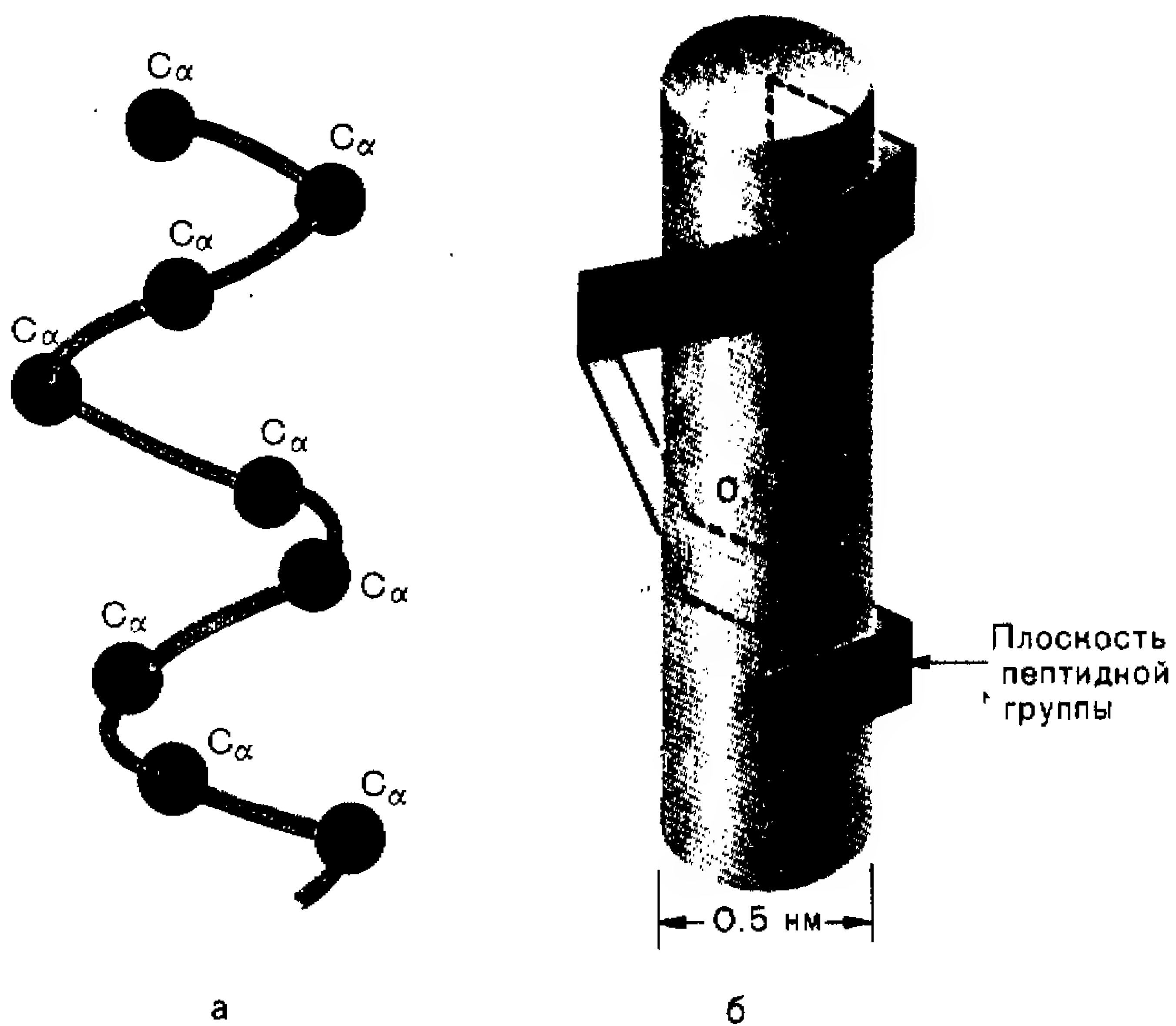


Рис. 11.6. α-Спиральная конформация полипептидной цепи. Объяснение в тексте.

не более шести полипептидных цепей. При этом, если цепи параллельны, т. е. имеют одинаковое направление от N- к С-концу, то образуется параллельный складчатый лист (рис. 11.8, *а*). Если цепи антипараллельны, то возникает структура антипараллельного складчатого листа (рис. 11.8, *б*). Боковые радикалы R располагаются в регулярном порядке выше и ниже некоторой плоскости, проведенной через складчатый лист (рис. 11.9).

Структура антипараллельного складчатого листа может также возникать у одной полипептидной цепи, когда эта цепь изгибается «сáма на себя» и в пространстве сближаются два ее участка. Во многих белках одновременно содержатся α-спиральные и β-складчатые структуры.

В отличие от α-спирали складчатые листы условно считают плоскими. Однако складчатые листы могут быть и закрученными. Например, β-фиброин шелка содержит очень длинные скрученные ленты β-складчатого листа.

Структура широкого (шестицепочечного) скрученного листа соответствует по геометрическим параметрам желобу двойной спирали ДНК (см. 13.2). Это обстоятельство позволяет полагать, что вторичная структура белка (а именно скрученные складчатые листы) находится в определенном взаимоотношении со вторичной структурой ДНК.

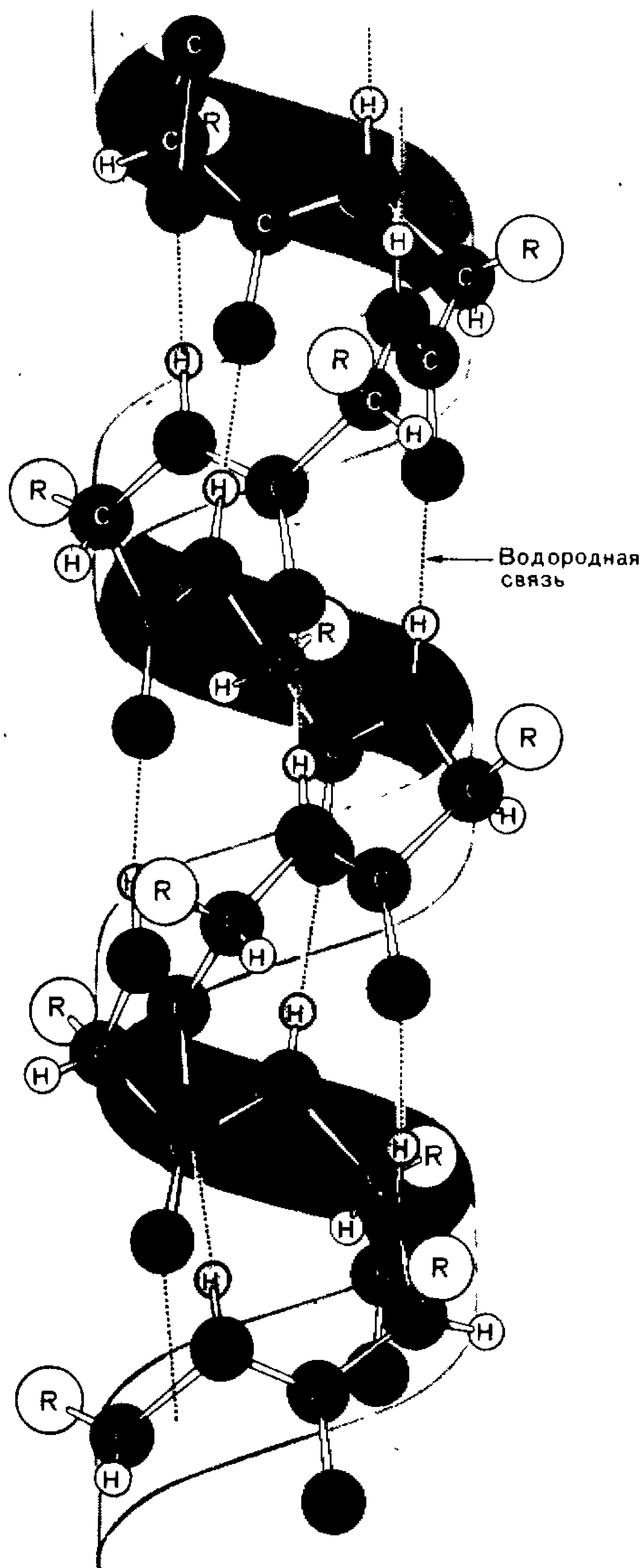


Рис. 11.7. Вторичная структура полипептидной цепи в виде α-спирали (воспроизведено с разрешения из книги: Bloomfield *M. M.*, Chemistry and the living organizm, 2nd ed., John Wiley and Sons, Inc., 1980, p. 564).

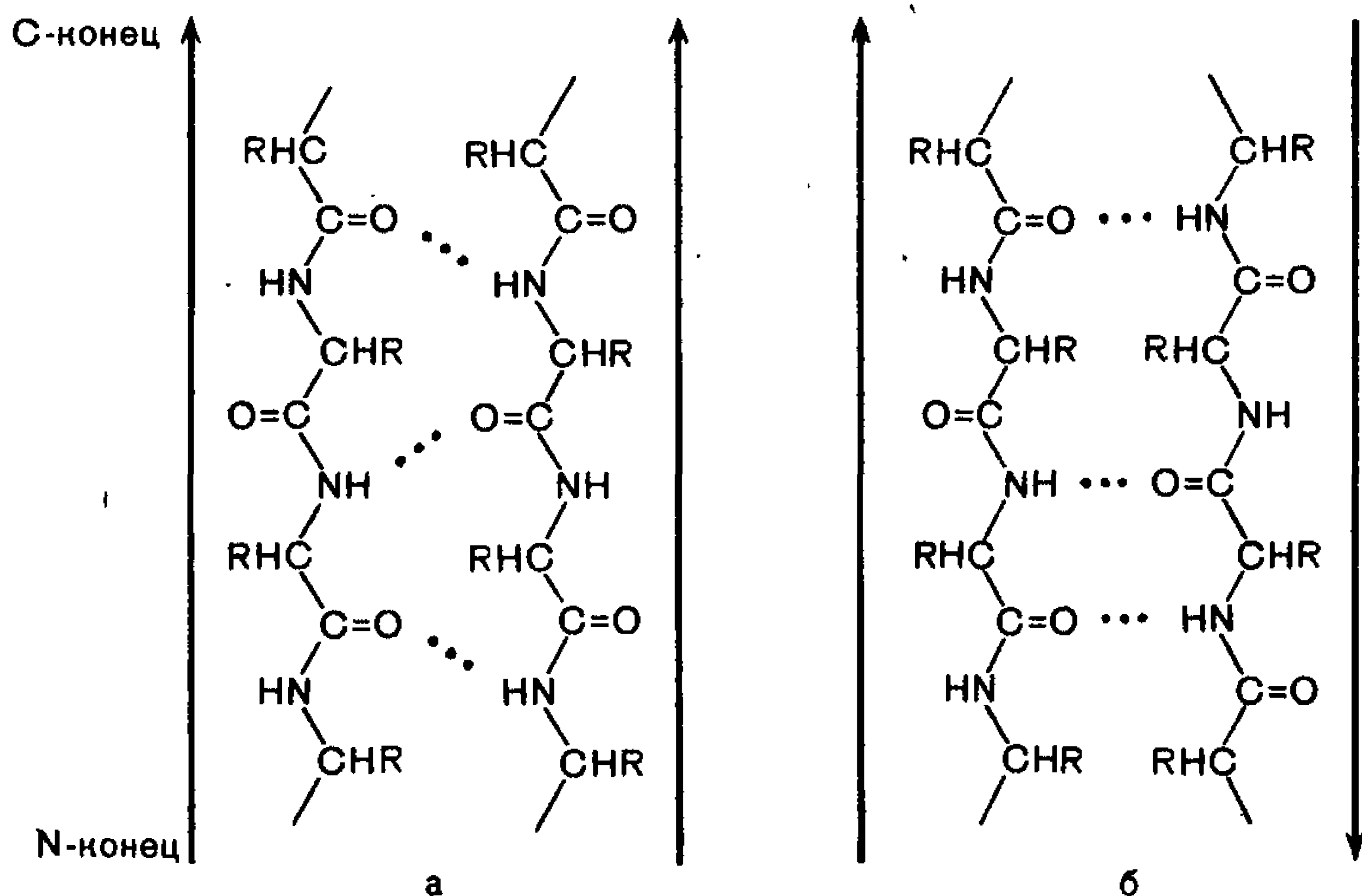


Рис. 11.8. Параллельный и антипараллельный складчатые листы. Объяснение в тексте.



Структура коллагена. Коллаген — один из самых распространенных белков человеческого организма, на его долю приходится до 30 % от общего количества белка. Коллаген представляет собой волокнистый, нерастворимый в воде белок. Вместе с другими компонентами он образует коллагеновые волокна, составляющие основную массу соединительной ткани организма.

Полипептид, лежащий в основе коллагена, называется т р о п о к о л л а г е н о м. Тропоколлаген имеет необычную первичную

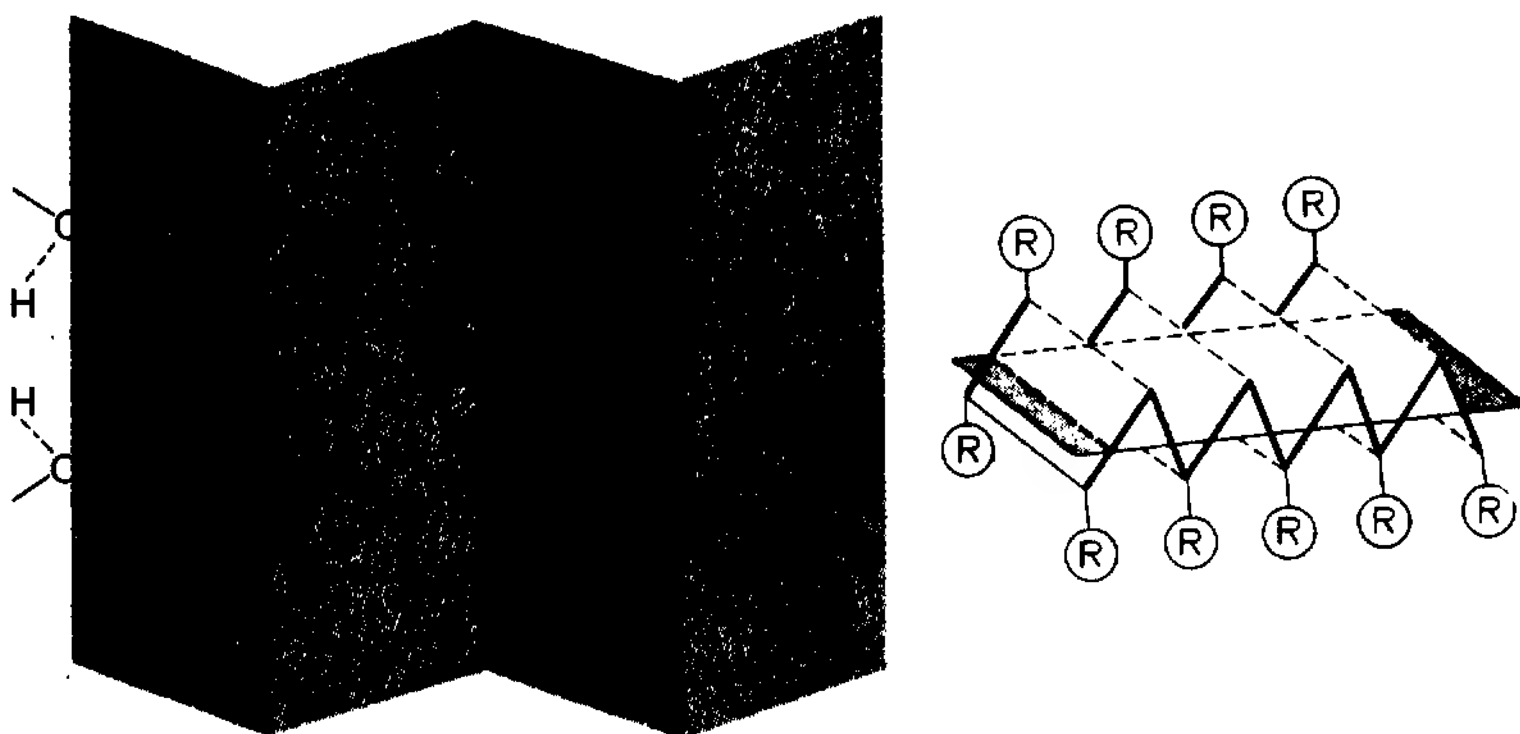
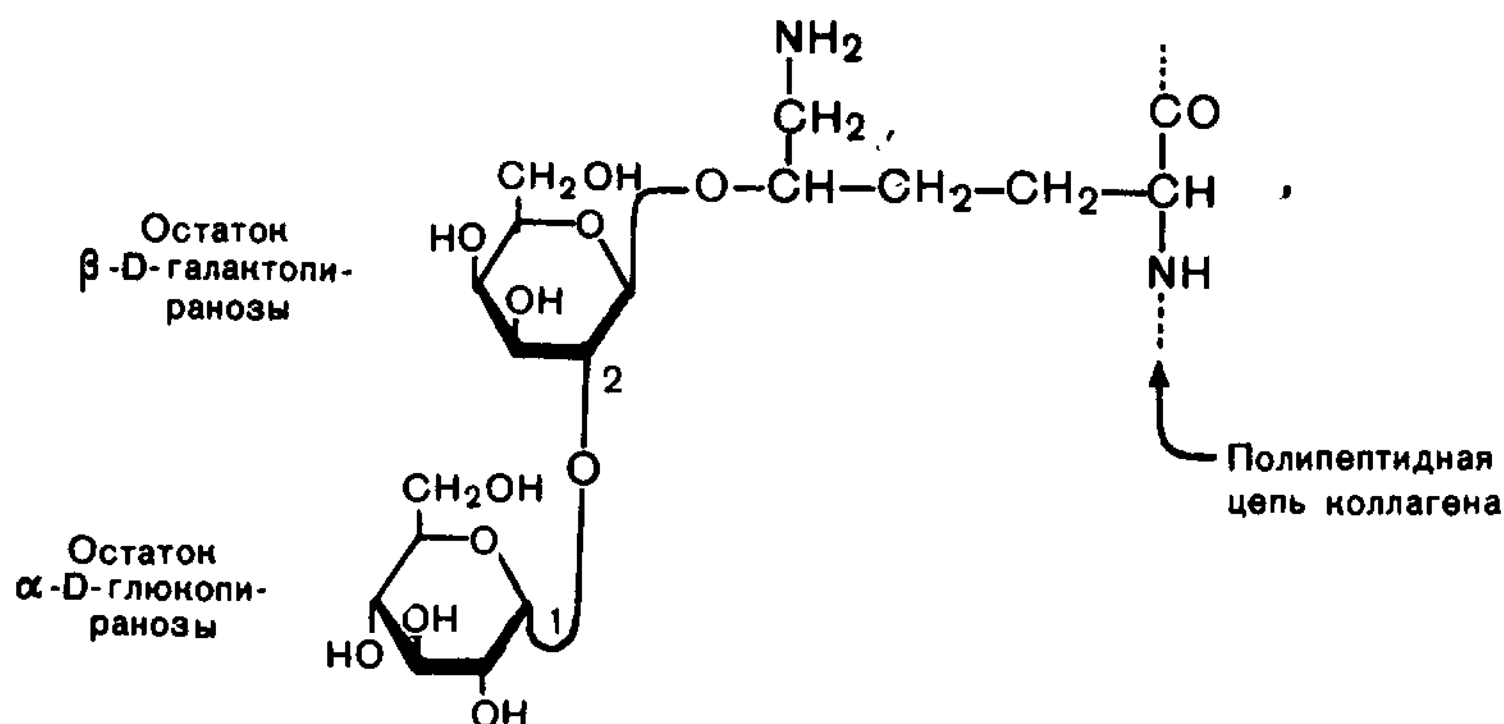


Рис. 11.9. Вторичная струкура полипептидной цепи в виде складчатого листа (β-структура).

структуру. Как правило, белки имеют гетерогенный состав, однако в редких случаях может преобладать какая-нибудь одна α-аминокислота. Так, в тропоколлагене треть аминокислотного состава приходится на долю самой «маленькой» α-аминокислоты — глицина, и 20—22 % — на долю пролина. Содержащиеся в небольшом количестве остатки 4-гидроксипролина и 5-гидроксилизина получаются при гидроксилировании полипептидных цепей. С участием ОН-группы 5-гидроксилизинового остатка осуществляется связь коллагена с дисахаридными фрагментами, состоящими из глюкозы и галактозы, связанных редко встречающейся α-1,2-гликозидной связью.



Почти вся цепь тропоколлагена построена из последовательности триплетов —Gly—Pro—HyPro— (HyPro — остаток гидроксипролина). Единичная полипептидная цепь включает примерно 1000 аминокислотных остатков и имеет форму сильно вытянутой спирали.

Три параллельно вытянутые единичные спирали скручиваются в суперспираль, стабилизированную водородными связями между NH-группами глициновых остатков и карбонильными группами пролиновых и гидроксипролиновых остатков (рис. 11.10). Внутрь спирали погружены только атомы водорода глициновых остатков и туда не может поместиться никакой другой радикал. Радикалы других α-аминокислот расположены на внешней стороне суперспирали.

Ступенчато уложенные в длину тропоколлагеновые единицы образуют коллагеновое волокно. Тропоколлагеновые молекулы соединяются между собой ковалентными связями, в образовании которых участвуют остатки лизина. Боковые радикалы лизиновых остатков сначала окисляются в альдегиды, между которыми затем происходит реакция альдольной конденсации с последующим выделением молекулы воды, ведущая к «сшивке» пептидных цепей (рис. 11.11).

Нарушения в синтезе коллагена ведут к ослаблению костной и зубной тканей и соответственно вызывают некоторые заболевания (цинга). Обычно это связано с недостатком витамина С,

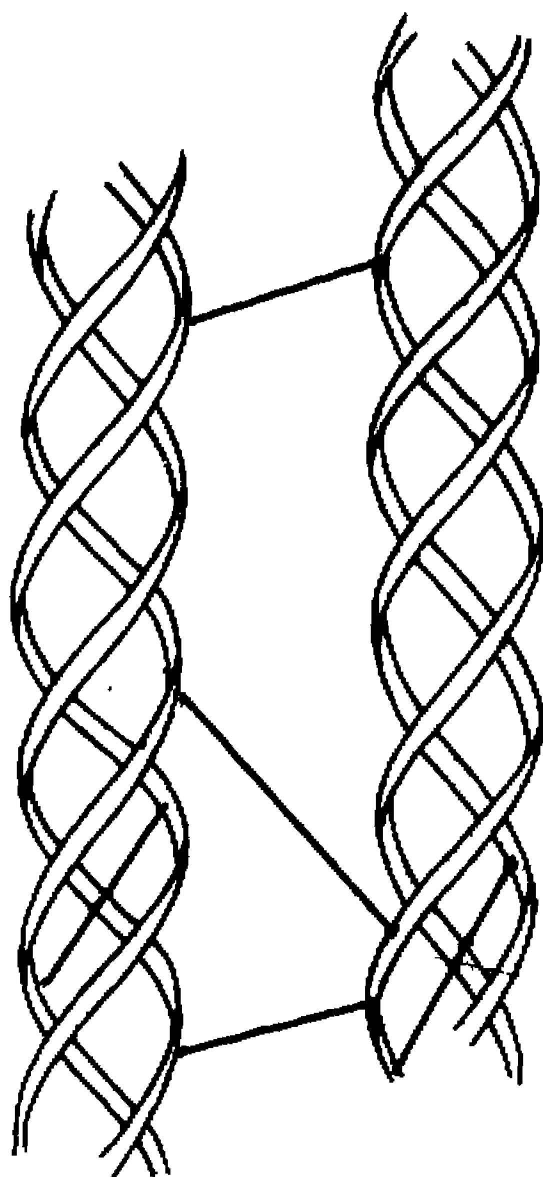


Рис. 11.10. Модель строения спирали коллагена (цветом показаны межцепочечные ковалентные связи).

играющего роль кофермента в гидроксилировании пролинового остатка (см. 11.1.1).

Коллаген имеет большое значение в медицинской практике. На основе этого биополимера разработаны новые пластические материалы — коллагеновые пленки, губки, предназначенные для закрытия кровоточащих поверхностей, донорских участков кожи, лечения трофических язв, ожогов, ран. Он используется для получения биосовместимых материалов, которые, выполнив функцию временного каркаса, замещаются затем собственными тканями организма.

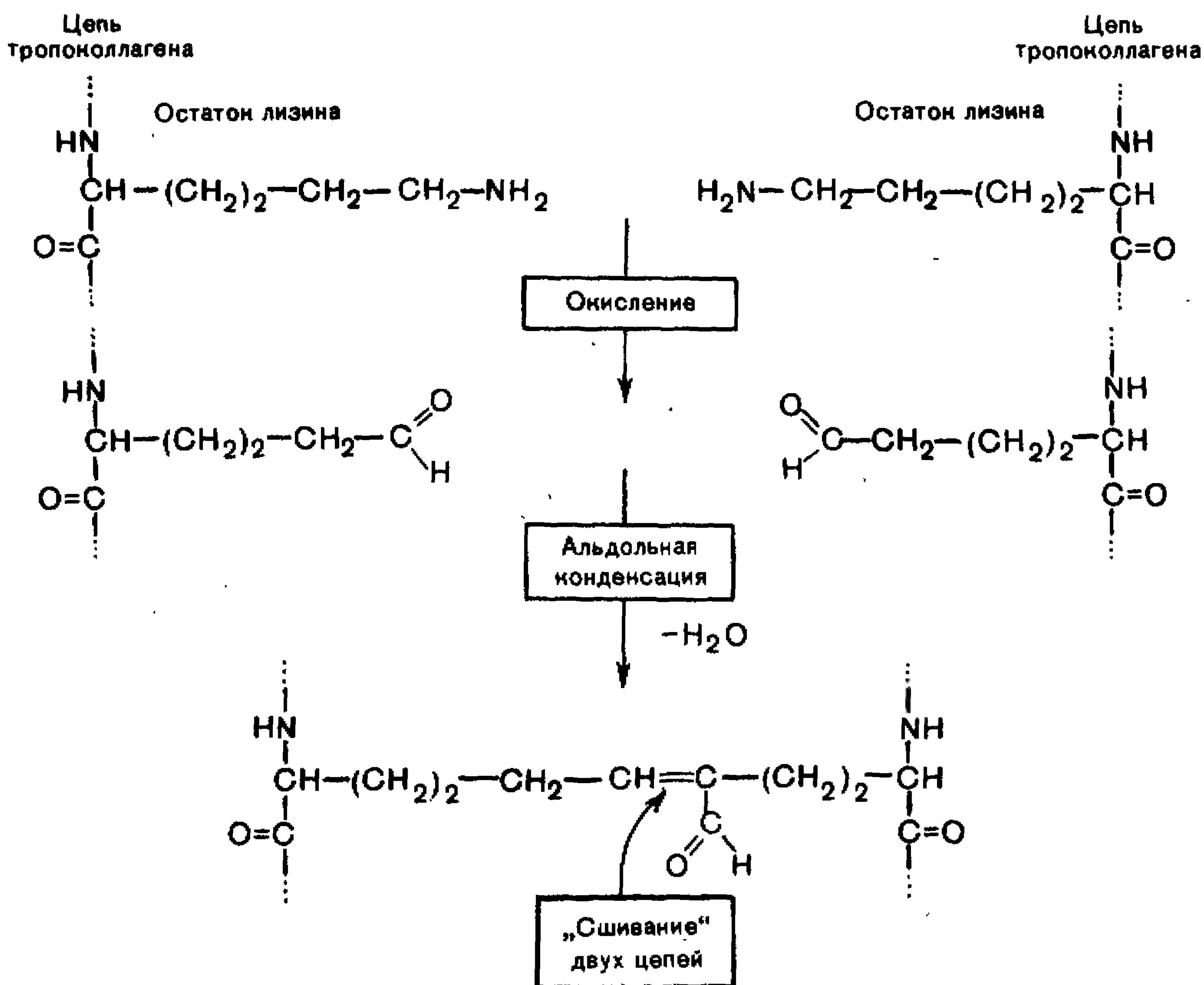
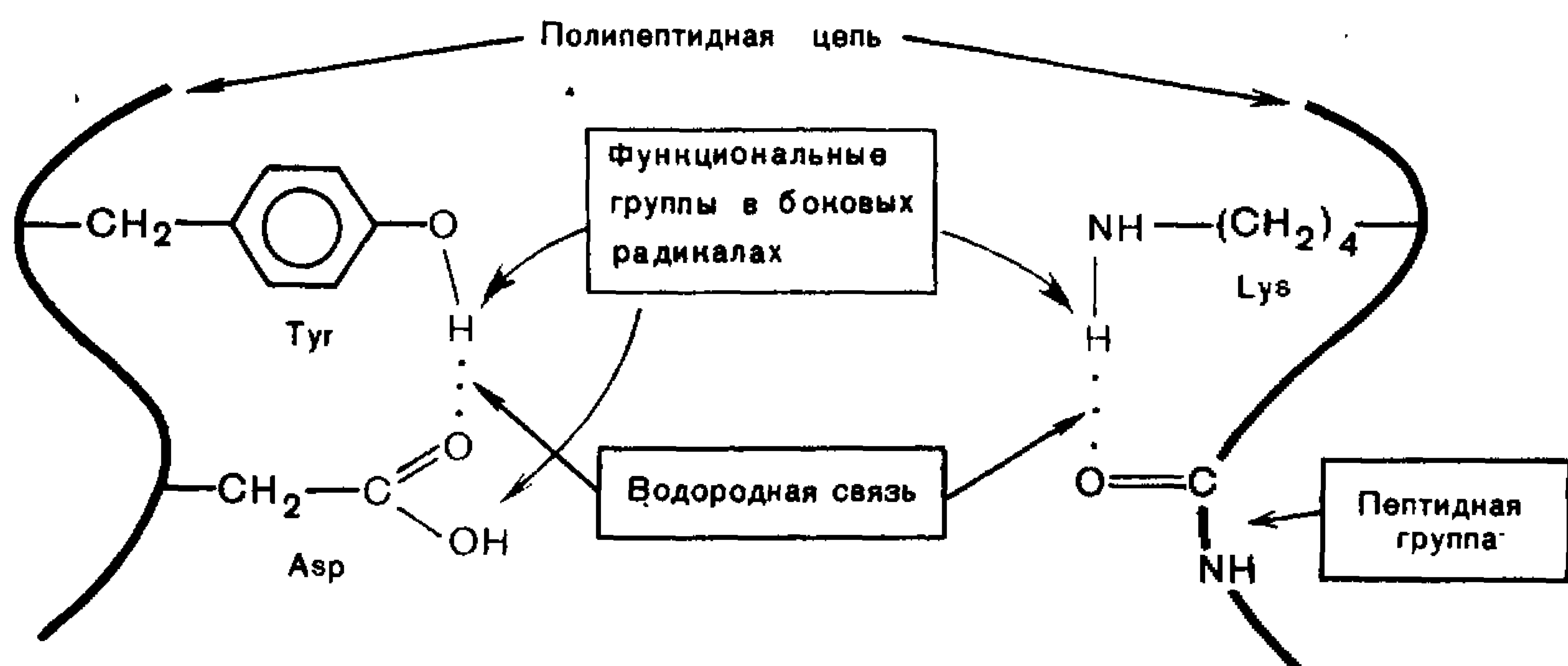


Рис. 11.11. «Сшивание» тропоколлагеновых цепей в коллагене.

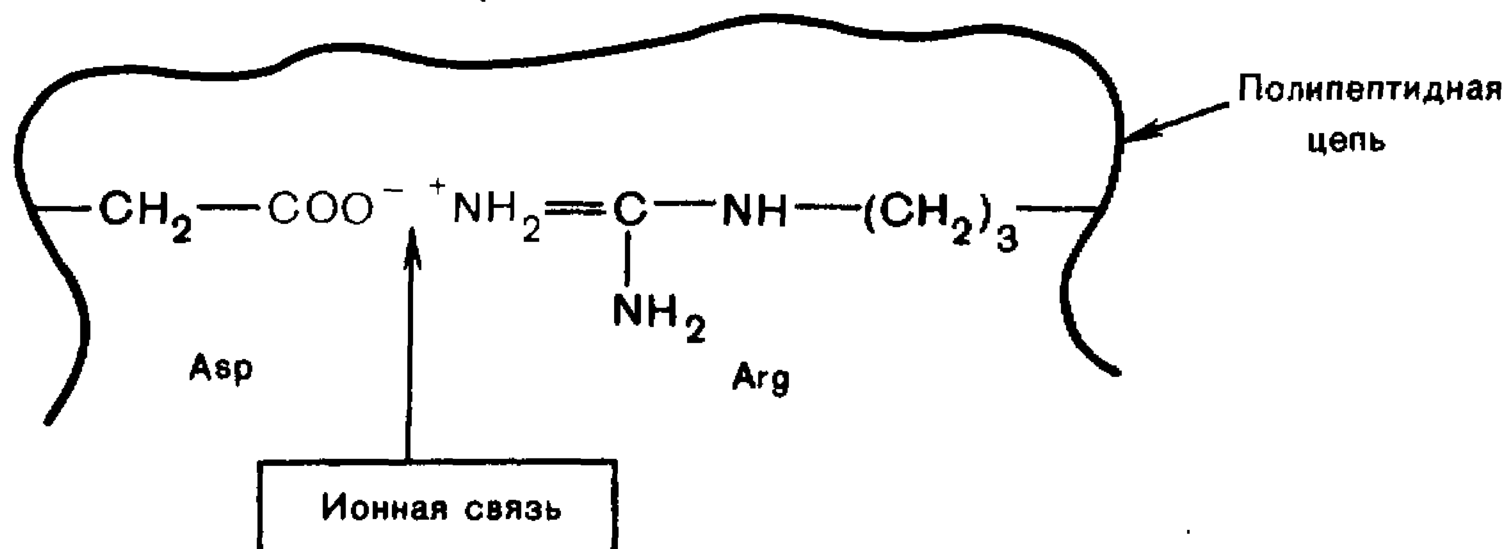
Третичная структура. Полипептидная цепь, включающая элементы той или иной вторичной структуры, способна вся целиком укладываться определенным образом в пространстве, т. е. приобретает третичную структуру. При этом во взаимодействие вступают боковые радикалы α-аминокислотных остатков, находящиеся в линейной полипептидной цепи на значительном удалении друг от друга, но сближенные в пространстве за счет изгибов цепи.

Большую роль в стабилизации третичной структуры играют водородные связи. Они могут возникать между функциональными группами боковых радикалов, а также между ними и пептидными группами.

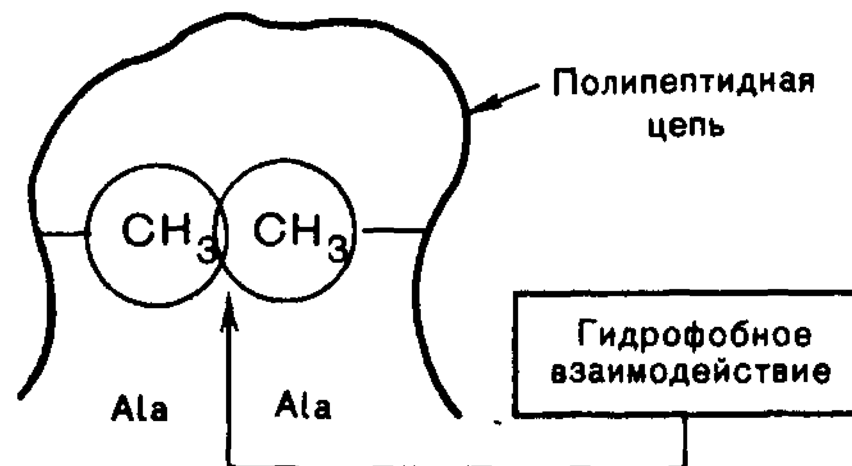


В формировании третичной структуры важную роль играют ионное (электростатическое) и гидрофобное взаимодействия, а также дисульфидные связи.

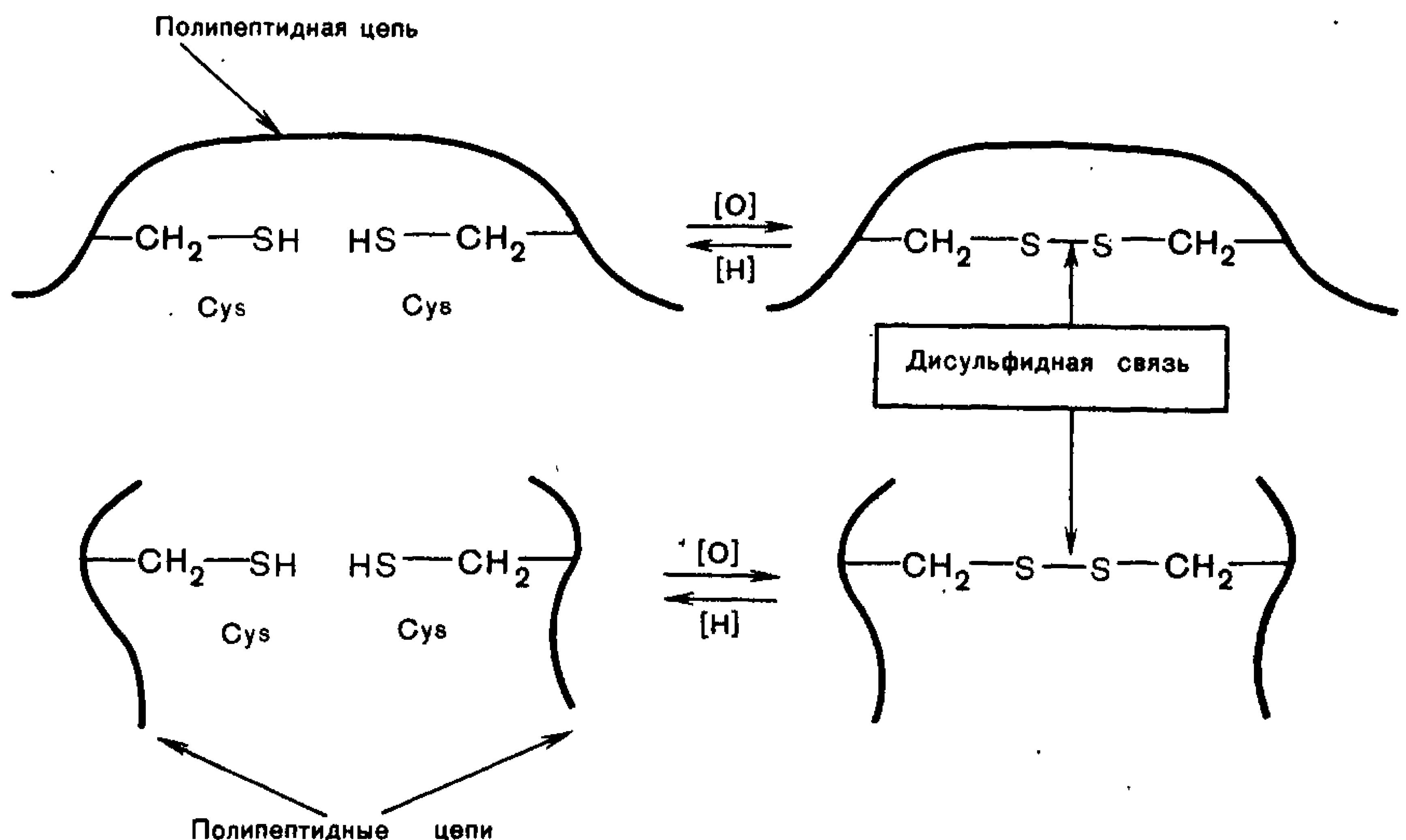
Ионное (электростатическое) взаимодействие может возникать между ионогенными радикалами аминокислотных звеньев. К их числу прежде всего принадлежат аминокислоты, имеющие в радикале дополнительные карбоксильные группы (аспарагиновая, глутаминовая кислоты) и аминогруппы (лизин, аргинин). Энергия таких связей может достигать 42 кДж/моль. Однако число их в белковой молекуле невелико.



Гидрофобное взаимодействие обусловлено ван-дер-ваальсовыми силами притяжения между неполярными радикалами аминокислотных остатков. У глобулярных белков бóльшая часть гидрофобных групп расположена внутри глобулы белка, а на внешней поверхности находятся преимущественно полярные группы.



Большое значение для создания третичной структуры имеет ковалентная дисульфидная связь, образующаяся между цистеиновыми остатками одной и той же или разных белковых цепей.



Дисульфидная связь содержится в очень многих пептидах и белках (окситоцин, вазопрессин, инсулин, лизоцим и др.). Кератин (белок волос и шерсти) содержит особенно много цистеиновых звеньев, способных при окислении образовывать дисульфидные связи.

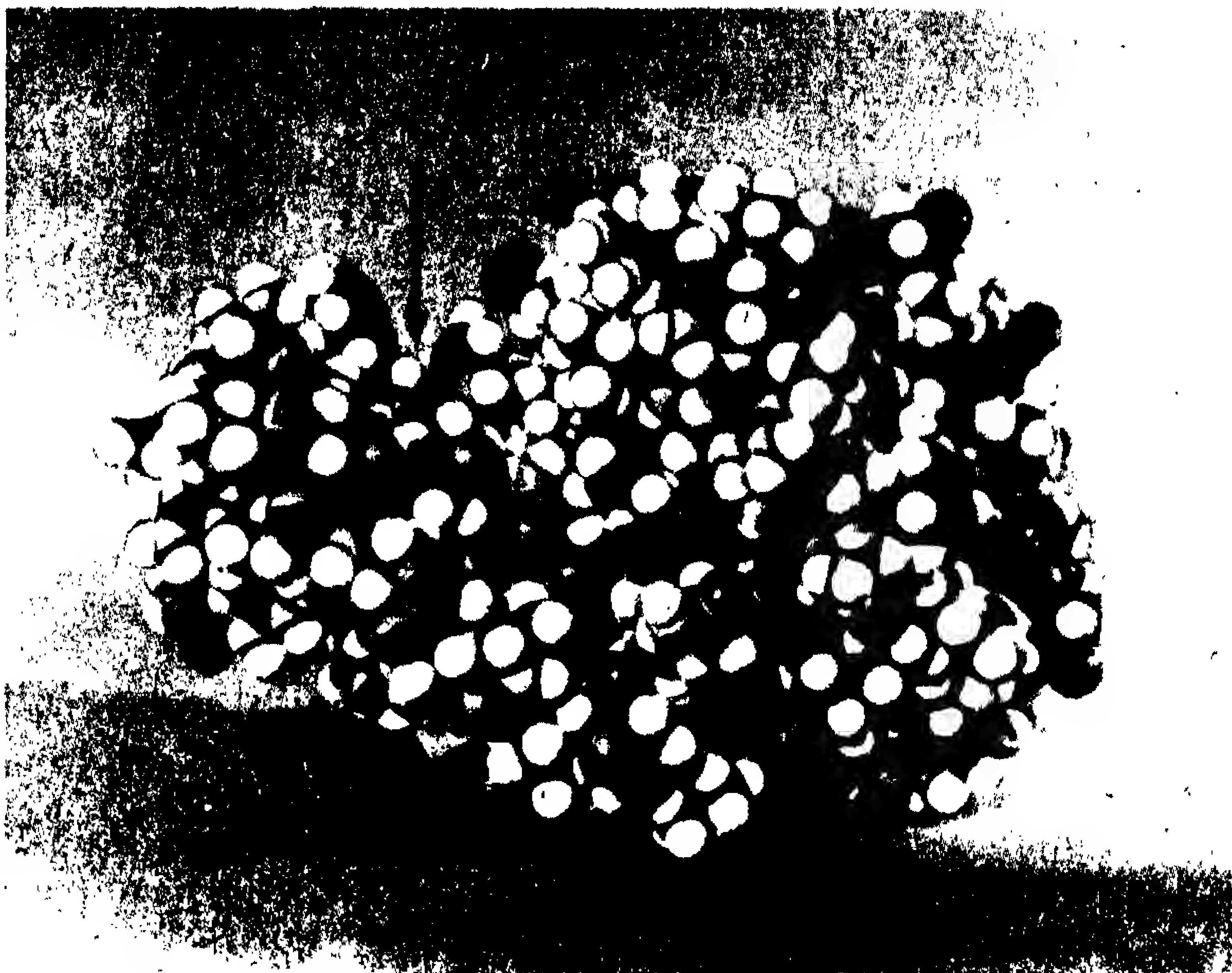


Рис. 11.12. Молекулярная модель лизоцима (стрелкой показано углубление, в которое входит полисахаридный субстрат).



Третичная структура лизоцима. Лизоцим был первым ферментом, исследованным методом рентгеноструктурного анализа (1965). Лизоцим относится к *гликозидазам*, расщепляющим гликозидные связи, например в полисахаридах, входящих в состав клеточной стенки бактерий. Он содержится в яичном белке, слизистых выделениях человека, слезной жидкости. Макромолекула лизоцима включает 129 аминокислотных остатков и имеет сравнительно небольшую молекулярную массу — 14 600. В цепи лизоцима содержатся четыре дисульфидные связи.

Лизоцим — глобулярный белок. На поверхности его макромолекулы имеется впадина («щель»), в которую точно входит субстрат полисахаридной природы (рис. 11.12), где он оказывается окруженным боковыми радикалами примерно 20 α-аминокислотных остатков, составляющих активный центр лизоцима.

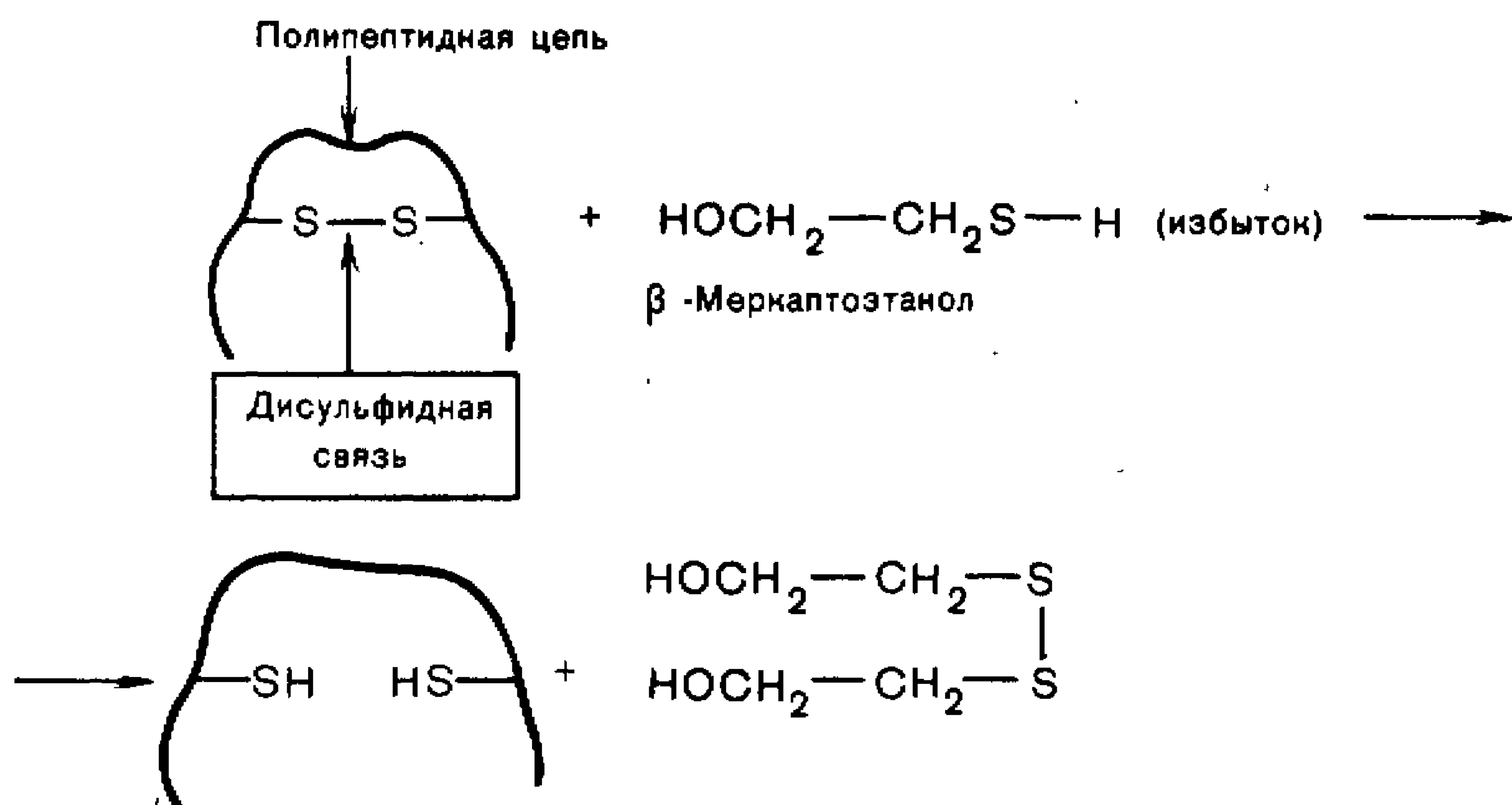
Химическая основа антибактериального действия лизоцима рассмотрена в совокупности со структурой полисахарида бактериальной стенки (см. 12.3.2).

Денатурация. Пространственная структура белков способна нарушаться под влиянием ряда факторов — повышенной температуры, изменения pH среды, облучения УФ- или рентгеновскими

лучами, механическом воздействии (например сильном перемешивании растворов).

Разрушение природной (нативной) макроструктуры белка называется денатурацией. Первичная структура белка при денатурации сохраняется. Денатурация может быть обратимой, так называемая ренатурация, если она приводит к легко восстанавливаемому изменению в структуре. Необратимая денатурация часто происходит при тепловом воздействии (например свертывание яичного альбумина при варке яиц). У денатурированных белков снижается растворимость, а главное — исчезает биологическая активность.

При денатурации водородные связи легко разрушаются под действием некоторых реагентов, например мочевины; гидрофобные связи — при внесении в раствор поверхностно-активных веществ; дисульфидные связи — в присутствии восстановителей, например 2-меркаптоэтанола.



На примере *рибонуклеазы* (фермента, гидролизующего РНК) было показано, что дисульфидные связи могут восстанавливаться под действием избытка 2-меркаптоэтанола в водном растворе мочевины (рис. 11.13, а). Денатурированная полипептидная цепь *рибонуклеазы* теряет при этом ферментативную активность. После отмывания от реагентов денатурированная цепь *рибонуклеазы* постепенно окисляется кислородом воздуха и возвращается к исходной пространственной структуре (рис. 11. 13, б). При этом у ренатурированной цепи *рибонуклеазы* почти полностью восстанавливается ферментативная активность.



Четвертичная структура. Несколько отдельных полипептидных цепей способны укладываться в более сложные образования, называемые также комплексами или агрегатами. При этом каждая цепь, сохраняя

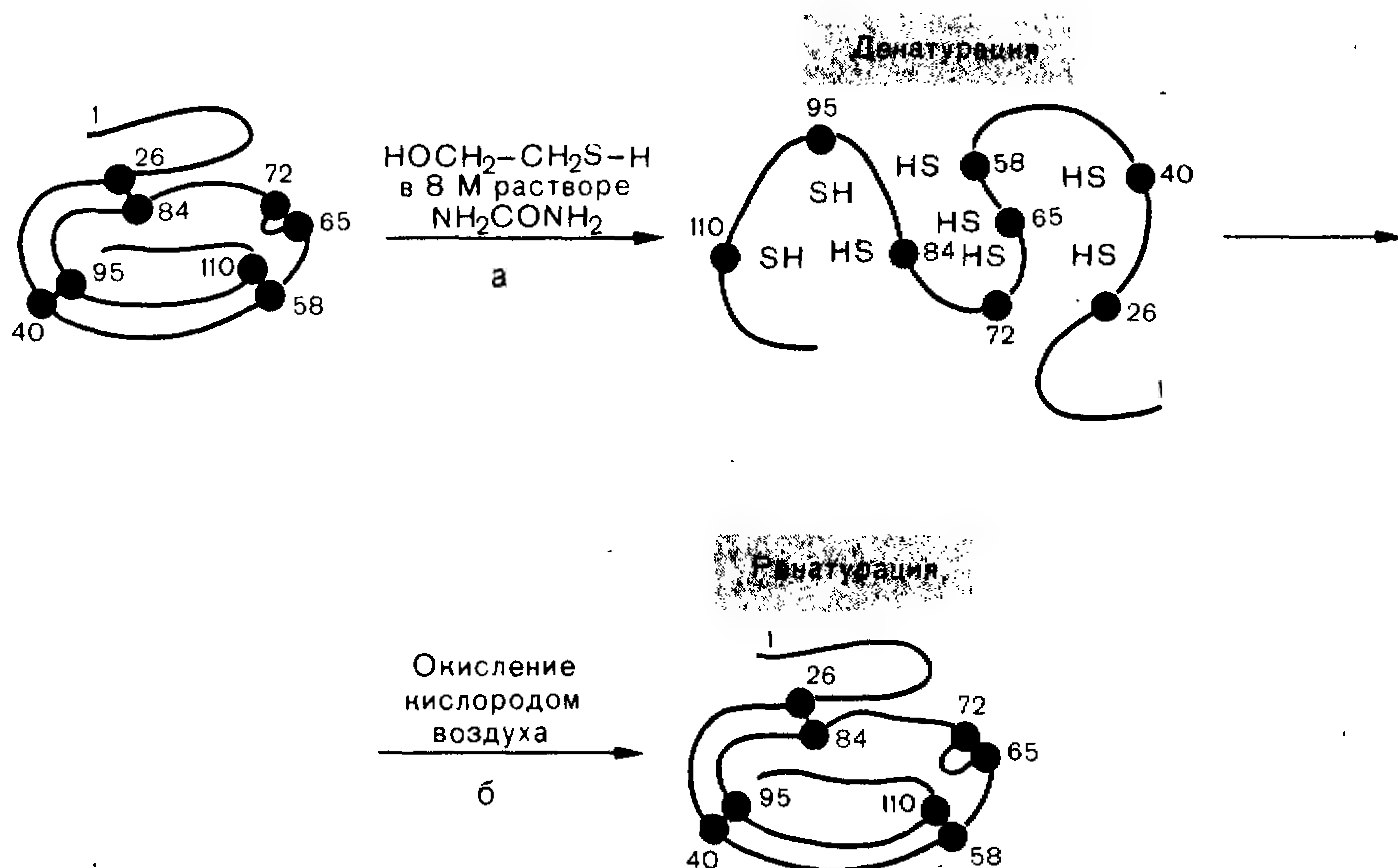


Рис. 11.13. Денатурация и ренатурация рибонуклеазы. Объяснение в тексте.

характерную для нее первичную, вторичную и третичную структуры, выступает в роли субъединицы комплекса с более высоким уровнем пространственной организации — четвертичной структурой (рис. 11.14). Такой комплекс представляет собой единое целое и выполняет биологическую функцию, не свойственную отдельно взятым субъединицам. Четвертичная структура закрепляется за счет водородных связей и гидрофобных взаимодействий между субъединичными полипептидными цепями.

Определение четвертичной структуры белковых агрегатов возможно только с помощью высокоразрешающих физикохимических методов (рентгенография, электронная микроскопия). Четвертичная структура характерна лишь для некоторых белков, например гемоглобина.

Главная функция гемоглобина (основного компонента эритроцитов) состоит в переносе кислорода из легких к тканям организма (транспортная функция). Его четвертичная структура представляет собой образование из четырех полипептидных цепей (субъединиц), каждая из которых содержит гем (см. 10.1).

Две одинаковые субъединицы, обозначенные как α_1- и α_2-цепи, состоят каждая из 141 аминокислотного остатка; две другие одинаковые субъединицы — β_1- и β_2-цепи — содержат каждая

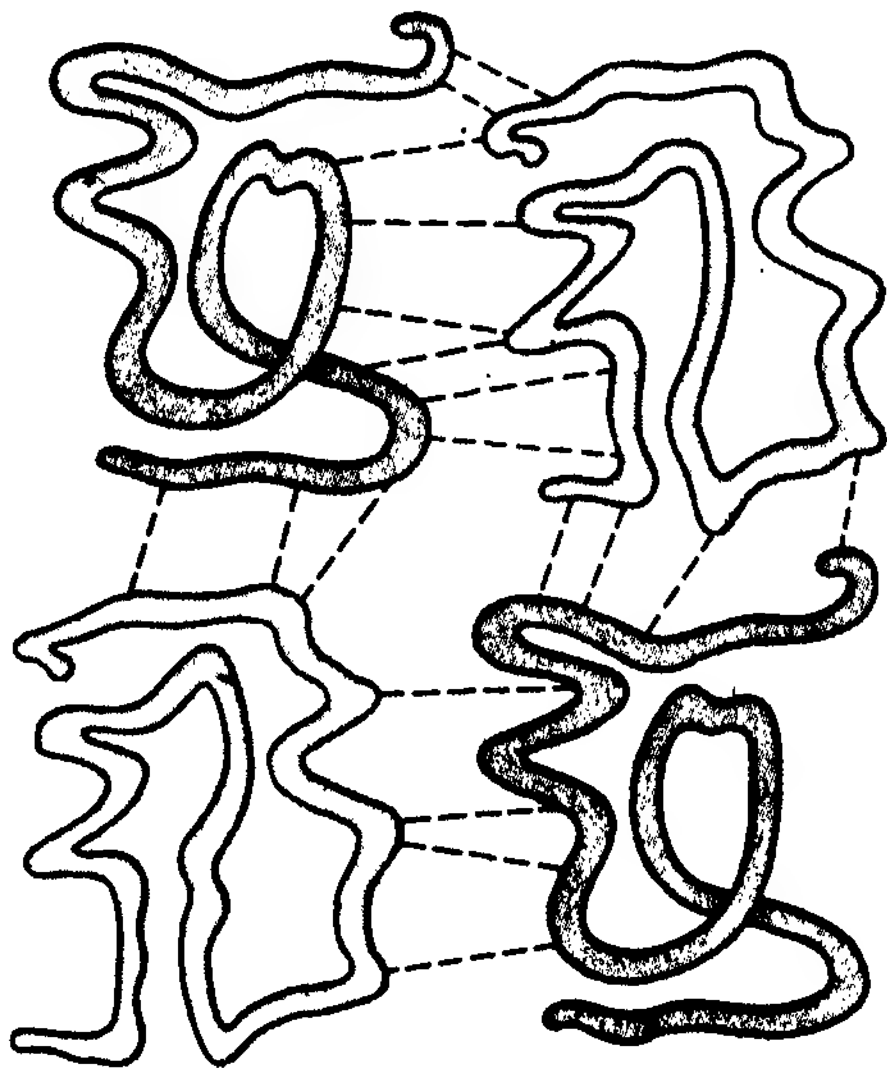


Рис. 11.14. Построение четвертичной структуры белков из отдельных субъединиц.

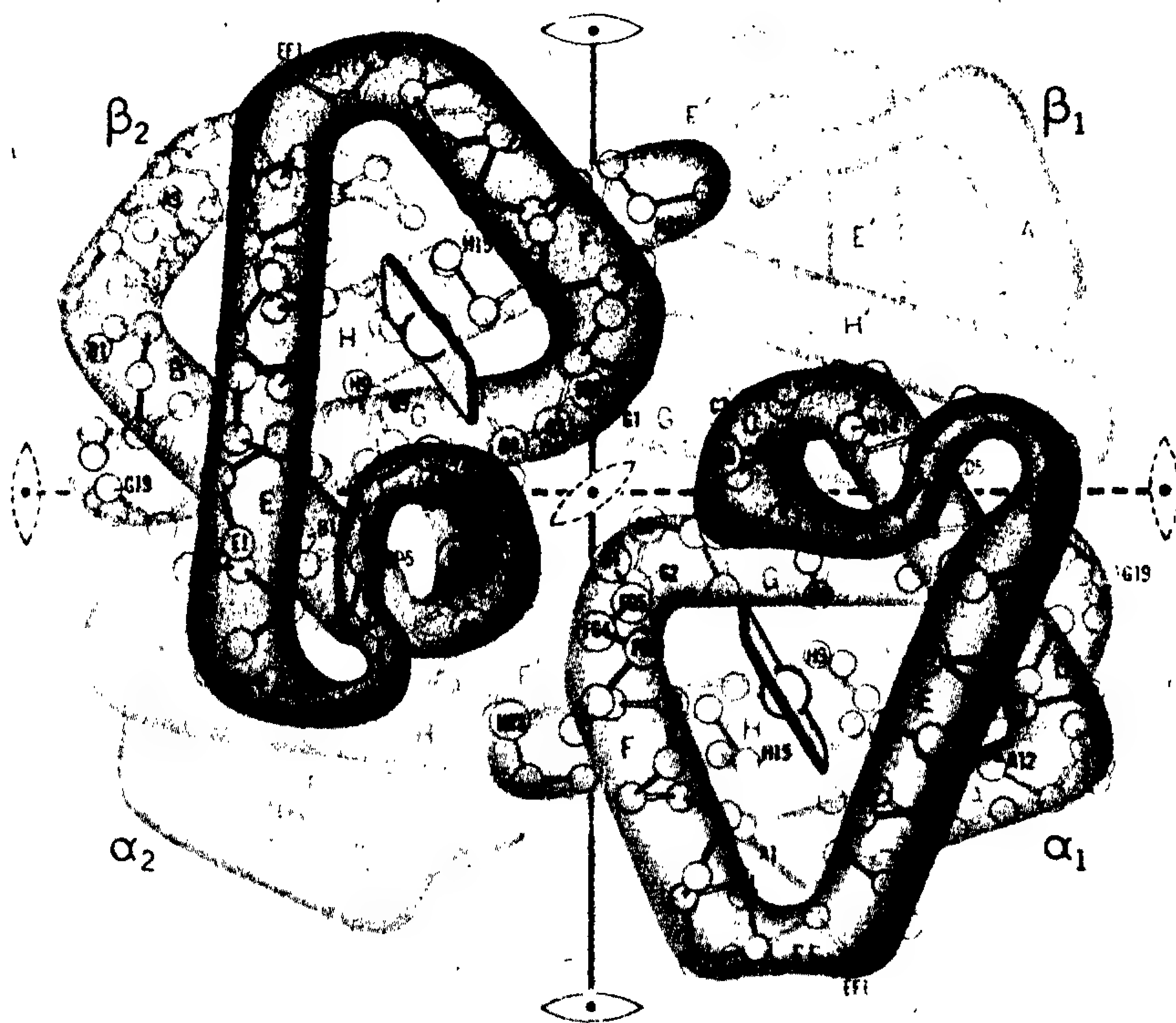


Рис. 11.15. Модель гемоглобина.

по 146 аминокислотных остатков. α- и β-Субъединицы глобина имеют большую общность в первичной структуре и конформационном строении цепей. Гемоглобин относится к глобулярным белкам: общий объем его молекулы в пространстве близок к сфере с диаметром 5,5 нм (рис. 11.15).

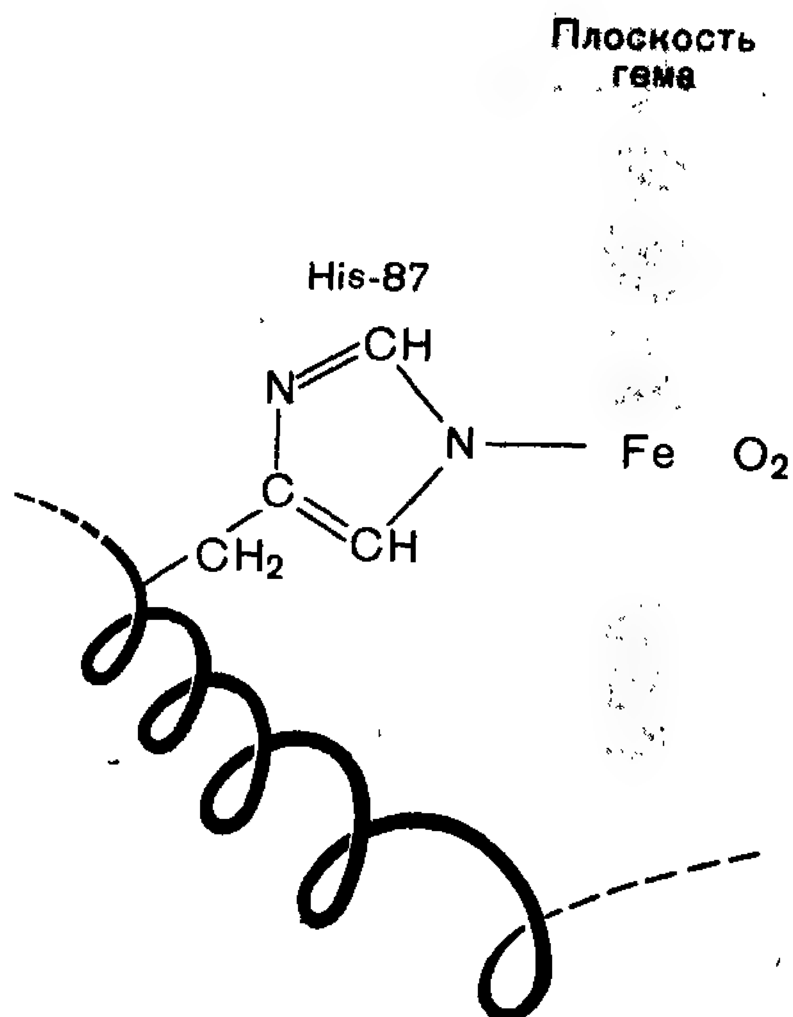


Рис. 11.16. Связь гема с гистидиновым остатком β-цепи гемоглобина.

Гем расположен в углублении, имеющемся в каждой из четырех субъединиц, в так называемом гемовом кармане. Во внутреннюю, гидрофобную часть кармана гем погружен неполярными винильными радикалами, а гидрофильные пропионатные боковые радикалы, направленные к поверхности, находятся в непосредственной близости с положительно заряженными аминогруппами лизинового и аргининового остатков. Пиррольные кольца гема и неполярные радикалы аминокислотных остатков, выстилающих карман, связаны силами гидрофобного взаимодействия.

Атом железа в геме имеет октаэдрическую конфигурацию, т. е. железо здесь шестикоординационное. Ион Fe^{2+} находится в центре плоского порфинового квадрата и связан с четырьмя атомами азота пиррольных колец (см. 10.1). Пятым лигандом является остаток His-87 в α-цепи (или His-92 в β-цепи), с атомом азота которого осуществляется координационная связь атома железа. Шестое координационное место (по другую сторону плоскости порфинового цикла) в отсутствие кислорода занимает молекула воды. При взаимодействии попавшего в легкие кислорода с гемоглобином происходит замещение молекулы воды на кислород, приводящее к образованию оксигемоглобина (рис. 11.16). Необычным является то, что в этом комплексе Fe^{2+} не окисляется в Fe^{3+}. Это объясняется тем, что в гемовом кармане молекула O_2 находится в гидрофобном окружении.

Помимо кислорода молекулу воды в гемоглобине могут замещать другие лиганды. В частности, действие монооксида углерода как дыхательного яда связано с тем, что он гораздо прочнее связывается с ионом Fe^{2+}, чем кислород, и таким образом блокирует гемоглобин.

Ввиду многообразия пептидов и белков существует несколько подходов к их классификации. Их можно классифицировать по биологическим функциям, составу, пространственному строению. Важнейшие биологические функции белков перечислены в начале данной главы.

По составу белки подразделяются на простые (неконъюгированные) и сложные (конъюгированные). При гидролизе простых белков в качестве продуктов расщепления получаются только α-аминокислоты. Сложные белки наряду с собственно белковой частью, состоящей из α-аминокислот, содержат органическую или неорганическую части непептидной природы, называемые простетическими группами.

Примерами сложных белков могут служить транспортные белки миоглобин и гемоглобин, в которых белковая часть — г л о б и н — соединена с простетической группой — г е м о м. По типу простетической группы их относят к гемопротеинам. Фосфопротеины содержат остаток фосфорной кислоты, металлопротеины — ионы металла.

Смешанные биополимеры представляют собой также сложные белки. В зависимости от природы простетической группы их подразделяют на гликопротеины (содержат углеводную часть), липопротеины (липидную часть), нуклеопротеины (нуклеиновые кислоты).

В организме белки редко встречаются в «чистом» виде. В основном они входят в состав сложных образований с высоким уровнем организации, включающих в качестве субъединиц другие биополимеры и различные органические и неорганические группировки.

По пространственной структуре белки делятся на два больших класса — глобулярные и фибриллярные. Такое деление сложилось исторически и продолжает использоваться в настоящее время.

Для г л о б у л я р н ы х белков более характерна α-спиральная структура, а цепи их изогнуты в пространстве так, что макромолекула приобретает форму сферы. Глобулярные белки растворяются в воде и солевых растворах с образованием коллоидных систем. Примеры глобулярных белков — альбумин (яичный белок), глобин (белковая часть гемоглобина), миоглобин, почти все ферменты.

Для ф и б р и л л я р н ы х белков более характерна β-структура. Как правило, они имеют волокнистое строение, не растворяются в воде. К ним относятся многие широко распространенные белки — β-кератин (волосы, роговая ткань), β-фиброин шелка, миоинозин (мускульная ткань), коллаген (соединительная ткань).

▲ Основные понятия и термины

Аминокислоты
— принципы классификации
— стереоизомерия
— кислотно-основные свойства

Производные α-аминокислот
— сложные эфиры
— N-ацильные производные
— шиффовы основания
Защита аминогруппы
Пиридоксалевый катализ реакций
— трансаминирования
— декарбоксилирования
— элиминирования
— альдольного расщепления
Окислительное дезаминирование
Первичная структура пептидов и белков
— строение пептидной группы
— методы определения аминокислотной последовательности
Синтез пептидов
— методы защиты аминогруппы
— активация карбоксильной группы
Вторичная структура полипептидов и белков
— α-спираль
— β-структура
Стабилизация вторичной и третичной структур

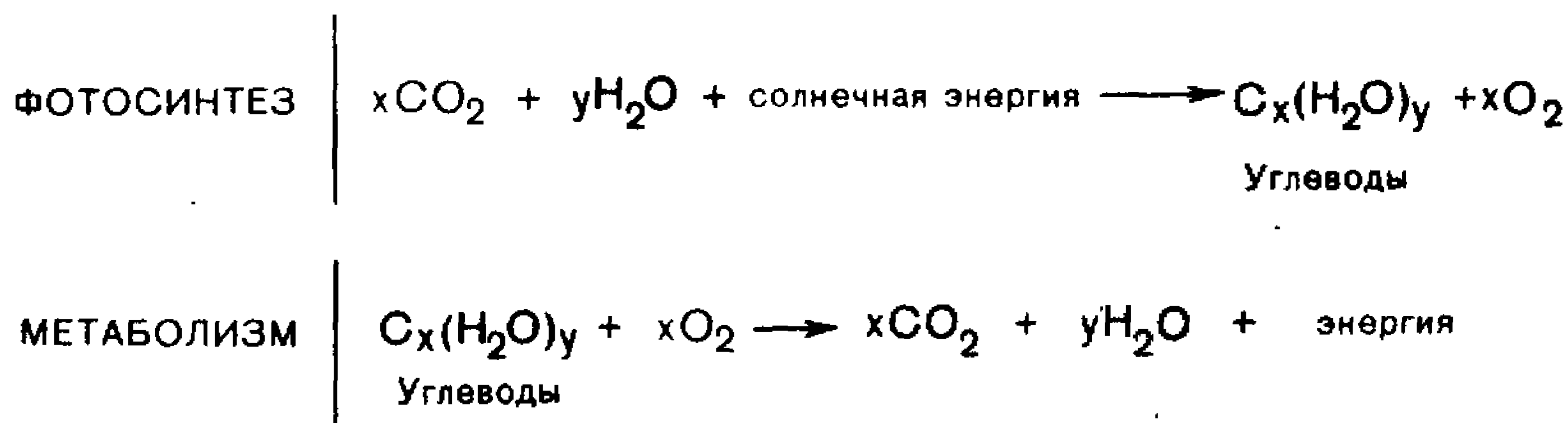
Глава 12

УГЛЕВОДЫ

Углеводы входят в состав клеток и тканей всех растительных и животных организмов и по массе составляют основную часть органического вещества на Земле. В живой природе они имеют большое значение как источники энергии в метаболических процессах (в растениях — крахмал, в животных организмах — гликоген); структурные компоненты клеточных стенок растений (целлюлоза), бактерий (мурамин), грибов (хитин); составные элементы жизненно важных веществ (нуклеиновые кислоты, коферменты, витамины). Некоторые углеводы и их производные используются как лекарственные средства.

Углеводы служат основным ингредиентом пищи млекопитающих. Общеизвестный их представитель — г л ю к о з а — содержится в растительных соках, плодах, фруктах и особенно винограде (отсюда ее название — виноградный сахар). Она является обязательным компонентом крови и тканей животных и непосредственным источником энергии для клеточных реакций.

Углеводы образуются растениями в процессе фотосинтеза из диоксида углерода и воды. Животные организмы не способны синтезировать углеводы и получают их из растительных источников. В самом общем виде фотосинтез может быть представлен как процесс *восстановления* диоксида углерода с использованием солнечной энергии. Эта энергия освобождается в животных организмах в результате метаболизма углеводов, заключающегося с химической точки зрения в их *окислении*.



Углеводы можно рассматривать как своеобразное химическое «депо» энергии. Часть выделяющейся при метаболизме углеводов энергии превращается в тепло, а часть — в новую химическую форму, запасаемую в АТФ (см. 13.3) и затем расходуемую в процессах жизнедеятельности (сокращение мышечных волокон, передача нервного импульса и др.).

По способности к гидролизу углеводы делятся на простые — **моносахариды** и сложные — **полисахариды.** Моносахариды не гидролизуются с образованием более простых углеводов. Способные к гидролизу полисахариды можно рассматривать как продукты поликонденсации моносахаридов. Полисахариды являются высокомолекулярными соединениями, макромолекулы которых содержат сотни и тысячи моносахаридных остатков. Среди них выделяют группу олигосахаридов, имеющих относительно небольшую молекулярную массу и содержащих от 2 до 10 моносахаридных остатков.

Составная часть приведенных выше названий — сахариды — связана с ранее широко употреблявшимся общим названием углеводов — сахара.

Современная химия углеводов пополнилась большой группой углеводсодержащих смешанных биополимеров. К ним принадлежат углевод-белковые (гликопротеины, протеогликаны) и углевод-липидные (гликолипиды) биополимеры.

12.1. МОНОСАХАРИДЫ

12.1.1. Строение и стереоизомерия

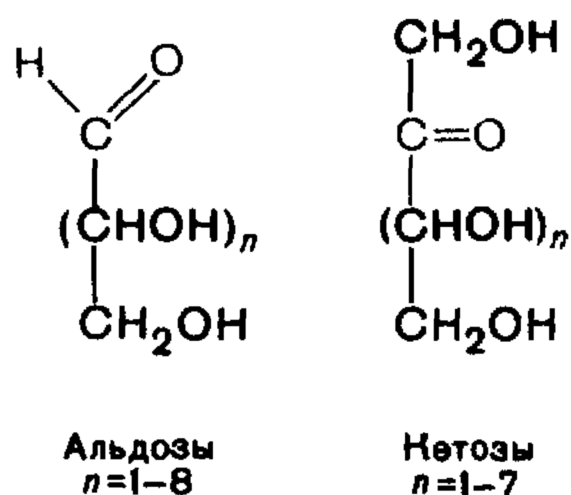
Моносахариды — твердые вещества, легко растворимые в воде, плохо — в спирте и совсем не растворимые в эфире. Водные растворы имеют нейтральную реакцию на лакмус. Большинство моносахаридов обладает сладким вкусом. В свободном виде в природе встречается преимущественно глюкоза. Она же является структурной единицей многих полисахаридов. Другие моносахариды в свободном состоянии встречаются редко и в основном известны как компоненты олиго- и полисахаридов.

Моносахариды могут существовать как в открытой (оксоформе), так и циклических формах. В растворе эти изомерные формы находятся в динамическом равновесии (таутомерии).

Открытые формы. Моносахариды (монозы) являются гетерофункциональными соединениями. В их молекулах одновременно содержатся карбонильная (альдегидная или кетонная) и несколько гидроксильных групп, т. е. моносахариды представляют собой полигидроксикарбонильные соединения — полигидроксиальдегиды и полигидроксикетоны. Для них характерно наличие неразветвленной углеродной цепи.

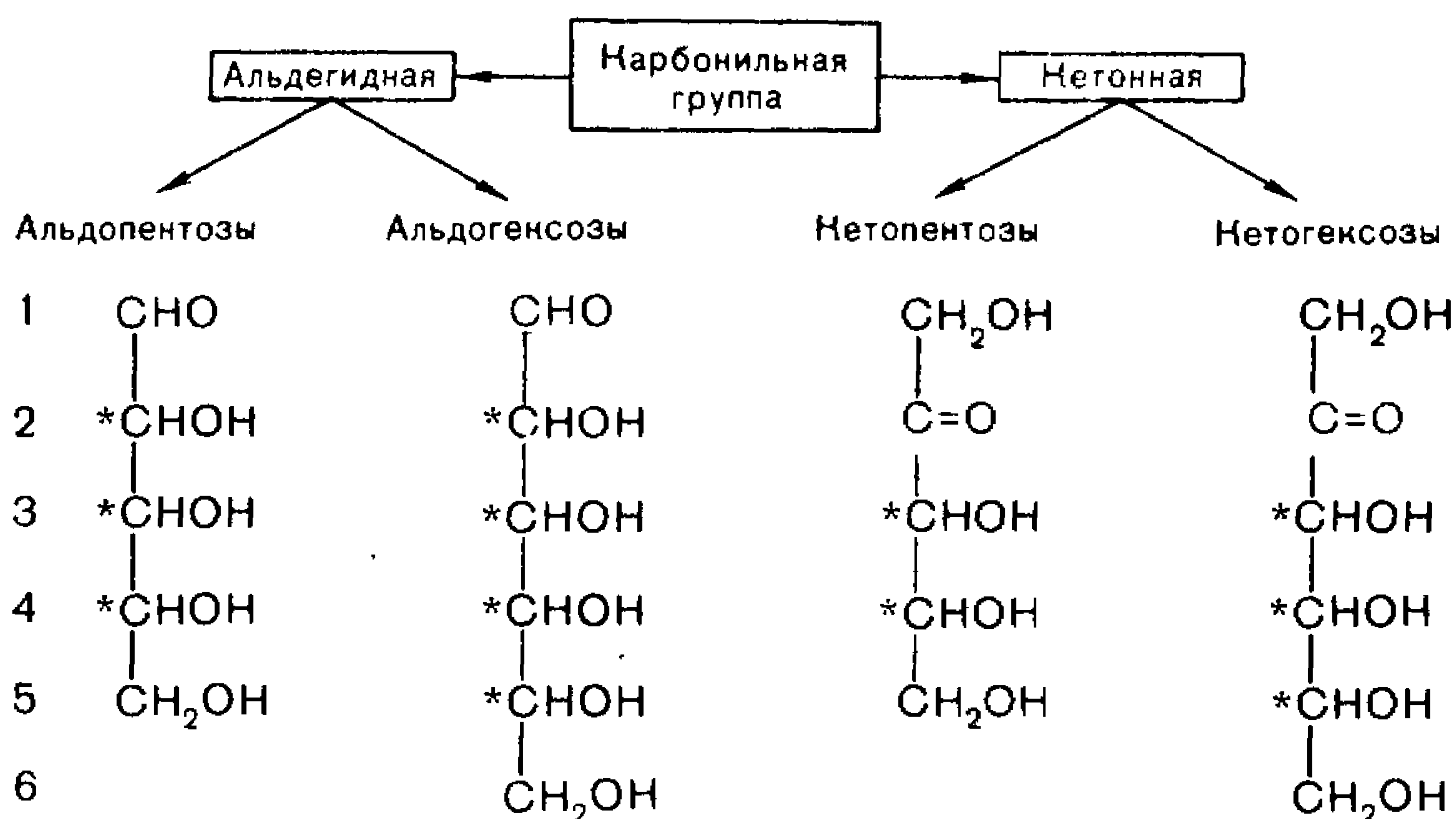
Моносахариды, содержащие альдегидную группу, называются альдозами, кетонную группу (обычно во 2-м положении) — кетозами (суффикс **-оза** характерен для названий всех мо-

носахаридов: глюк**оза**, галакт**оза**, фрукт**оза**). Строение альдоз и кетоз в общем виде можно представить следующим образом.



В зависимости от длины углеродной цепи (3—10 атомов) моносахариды делятся на триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы и т. д. Наиболее распространены пентозы и гексозы.

Моносахариды классифицируют с учетом двух признаков — природы карбонильной группы и длины углеродной цепи.



По номенклатуре ИЮПАК любая альдопентоза имеет название 2, 3, 4, 5-тетрагидроксипентаналь; альдогексоза — 2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексаналь. Однако систематическая номенклатура в химии углеводов практически не употребляется и обычно пользуются тривиальными названиями.

Стереоизомерия. Молекулы моносахаридов содержат несколько центров хиральности, что служит причиной существования большого числа стереоизомеров, соответствующих одной и той же структурной формуле. Например, в альдогексозе имеются четыре хиральных атома углерода $HOCH(*CHOH)_4CHO$ и ей соответствуют 16 стереоизомеров (2^4), т. е. 8 пар энантиомеров. По сравнению с соответствующими альдозами кетогексозы $HOCH_2(*CHOH)_3C(O)CH_2OH$ содержат на один хиральный атом углерода меньше, поэтому число стереоизомеров (2^3) уменьшается до 8 (4 пары энантиомеров).

Открытые (незамкнутые) формы моносахаридов изображают в виде проекционных формул Фишера (см. 3.2.4). Углеродная цепь в них записывается вертикально. У альдоз наверху помещают альдегидную группу, у кетоз — соседнюю с карбонильной первичноспиртовую группу. С этих групп начинают нумерацию цепи (табл. 12.1).

Таблица 12.1. **Важнейшие моносахариды**

Пентозы				
	Альдопентозы		Кетопентозы[1]	
1	CHO	CHO	CH_2OH	CH_2OH
2	H—OH	H—OH	C=O	C=O
3	H—OH	HO—H	H—OH	HO—H
4	H—OH	H—OH	H—OH	H—OH
5	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH
	D-рибоза	D-ксилоза	D-рибулоза	D-ксилулоза
	Эпимеры (D-рибоза — D-ксилоза)		Эпимеры (D-рибулоза — D-ксилулоза)	

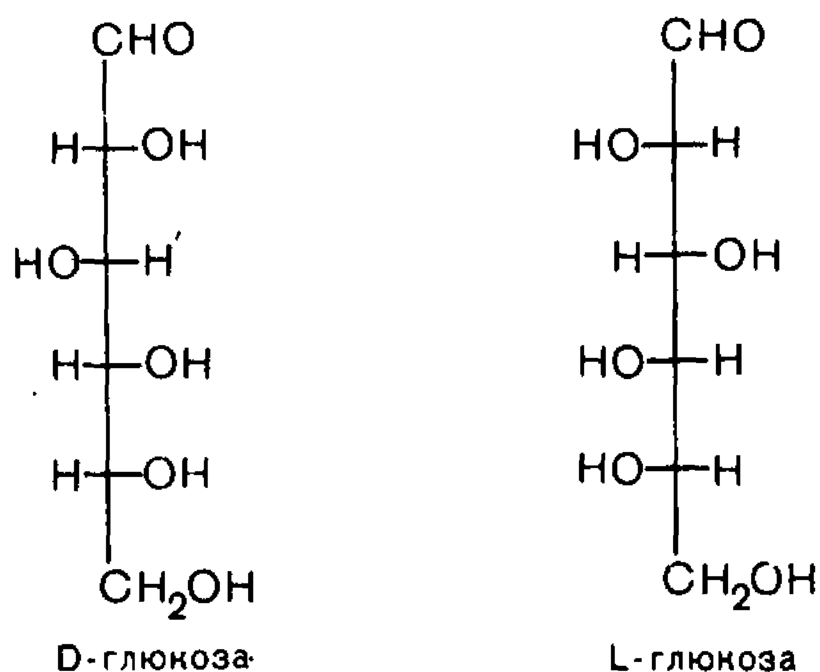
Гексозы				
	Альдогексозы			Кетогексозы[1]
1	CHO	CHO	CHO	CH_2OH
2	HO—H	H—OH	H—OH	C=O
3	HO—H	HO—H	HO—H	HO—H
4	H—OH	H—OH	HO—H	H—OH
5	H—OH	H—OH	H—OH	H—OH
6	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH
	D-манноза	D-глюкоза	D-галактоза	D-фруктоза
	Эпимеры (D-манноза — D-глюкоза); Эпимеры (D-глюкоза — D-галактоза); Диастереомеры (D-манноза — D-галактоза)			

[1] Общие названия кетоз образуются введением суффикса **-ул** в названия соответствующих альдоз: рибозе соответствует рибулоза; ксилозе — ксилулоза (из этого правила выпадает название «фруктоза», которое не имеет связи с названием соответствующей глюкозы).

Относительная конфигурация моносахаридов определяется по конфигурационному стандарту — глицериновому альдегиду (см. 3.2.4). С конфигурацией его хирального центра сравнивается конфигурация наиболее удаленного от карбонильной группы («концевого») асимметрического атома углерода, имеющего наибольший номер. В альдопентозах таким атомом будет С-4, в альдогексозах — С-5, в кетогексозах — С-4 и т. п. При совпадении конфигурации этого атома углерода с конфигурацией D-глицеринового альдегида моносахарид в целом относят к D-ряду. И, наоборот, при совпадении с конфигурацией L-глицеринового альдегида считают, что моносахарид принадлежит к L-ряду.

Семейство альдоз формально можно произвести от родоначального соединения — глицеринового альдегида (альдотриозы), а семейство кетоз — от дигидроксиацетона $HOCH_2C(O)CH_2OH$ (кетотриозы) путем последовательного наращивания цепи на один атом углерода. Подавляющее большинство природных моносахаридов принадлежит к D-ряду. На рис. 12.1 показано генетическое родство альдоз D-ряда с D-глицериновым альдегидом.

Каждой альдозе D-ряда соответствует энантиомер L-ряда с противоположной конфигурацией всех (!) центров хиральности.



D-глюкоза L-глюкоза

Знак вращения плоскости поляризации света моносахаридами непосредственно нельзя связать с их принадлежностью к D- или L-рядам, он определяется экспериментально. Так, среди альдопентоз и альдогексоз D-стереохимического ряда имеются как лево-, так и правовращающие соединения (см. рис. 12.1).

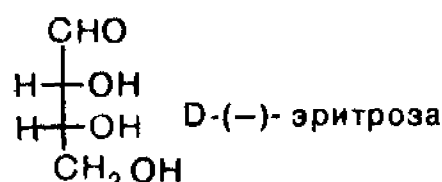
D, L-система обозначений для моносахаридов не вполне универсальна, так как основывается на конфигурации одного из многих центров хиральности. Однако она продолжает использоваться в химии углеводов и лишь в редких случаях заменяется R, S-номенклатурой (см. 3.2.4). Например, D-глюкоза получает название (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексаналь.

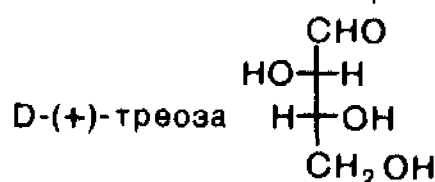
Как видно из рис. 12.1, восемь стереоизомеров D-альдогексоз имеют одинаковое химическое строение, но отличаются конфигу-

Альдотриоза

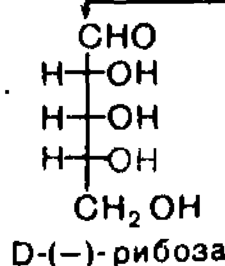


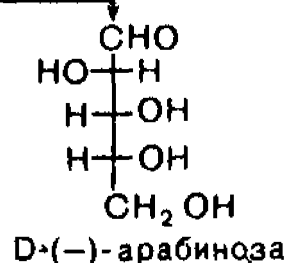
Альдотетрозы

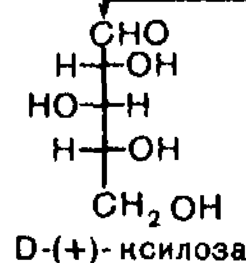


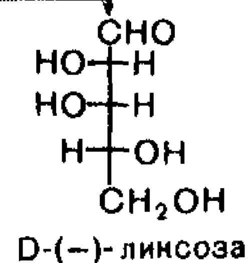


Альдопентозы

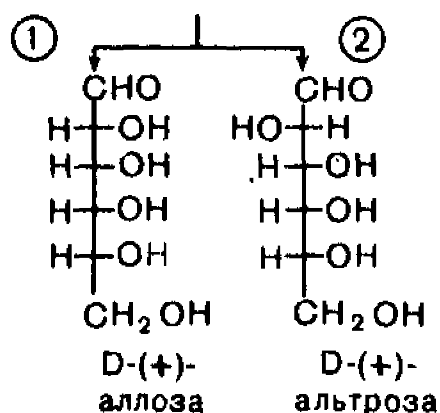


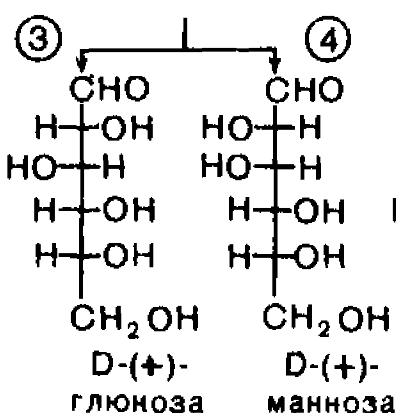


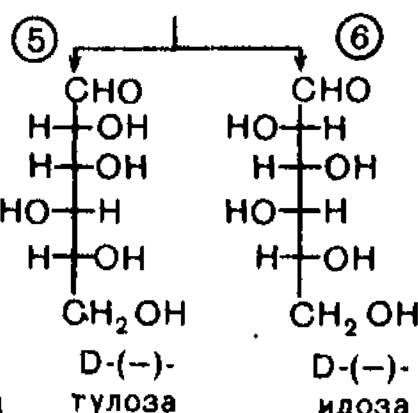




Альдогексозы







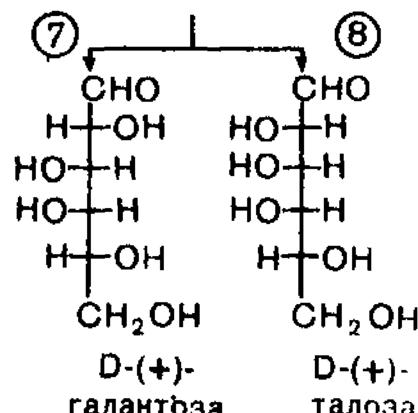


Рис. 12.1. Семейство D-альдоз.

рацией одного или нескольких асимметрических атомов углерода, т. е. являются диастереомерами. Соответственно альдопентозы имеют четыре диастереомера.

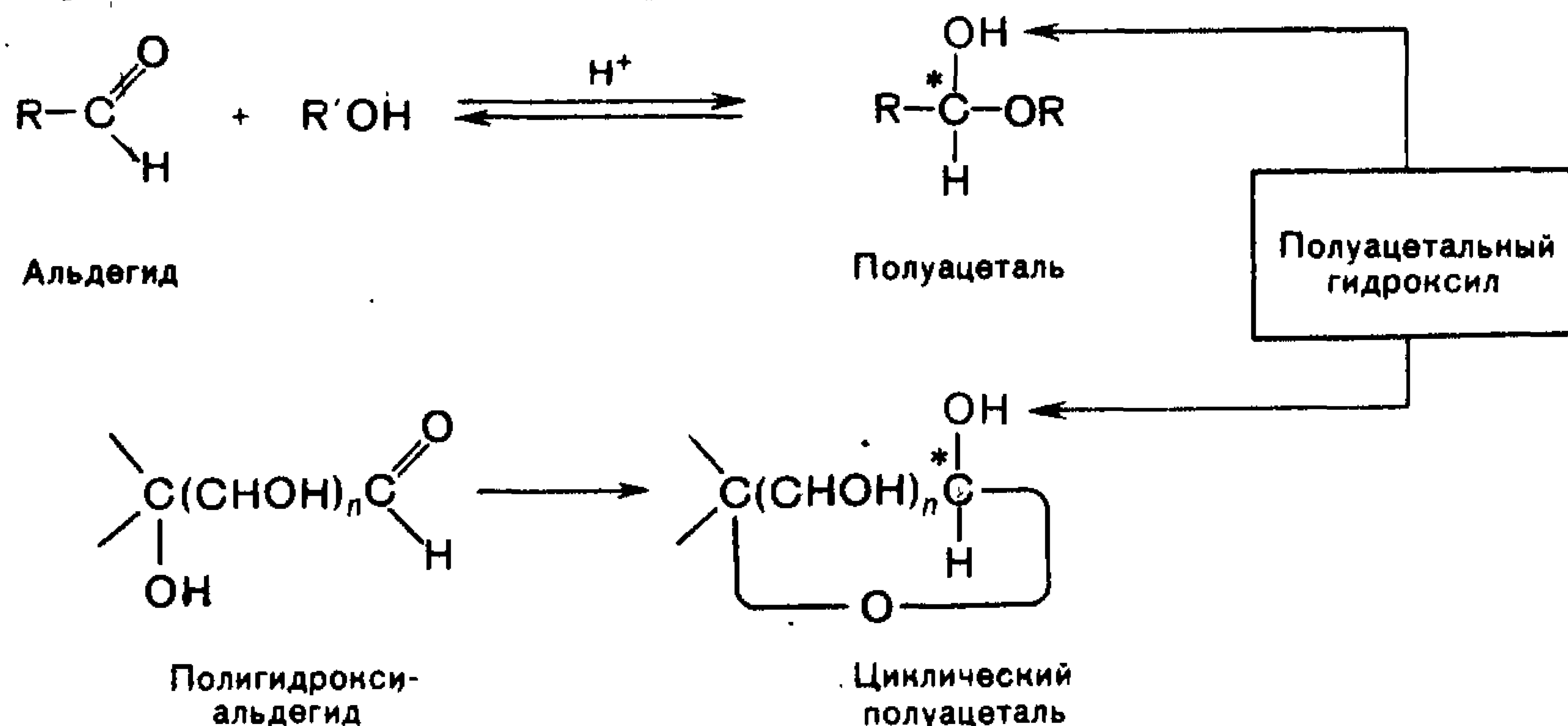
Диастереомеры моносахаридов, различающиеся конфигурацией только одного асимметрического атома углерода, называются эпимерами (см. табл. 12.1). Эпимеры — частный случай диастереомеров. Например, D-глюкоза и D-галактоза отличаются друг от друга только конфигурацией С-4, т. е. являются эпимерами по С-4. Аналогично D-глюкоза и D-манноза — эпимеры по С-2.

Циклические формы. Впервые предположение о циклическом строении глюкозы было высказано нашим соотечественником А. А. Колли (1870), а затем развито немецким ученым Б. Толленсом (1883).

Циклические формы моносахаридов по химической природе являются циклическими полуацеталями. Если обычные полуацетали образуются при взаимодействии молекул двух соединений — спирта и альдегида, то циклические полуацетали получаются за счет взаимодействия аналогичных функциональных групп, принадлежащих молекуле одного соединения — полигидроксиальдегида, в частности моносахарида.

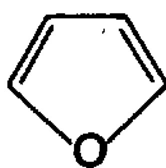
Следует обратить внимание, что в этих реакциях из прохирального центра, а им является атом углерода карбонильной группы, возникает хиральный центр — атом углерода, с которым связана полуацетальная гидроксильная группа. Образовавшуюся полуацетальную гидроксильную группу в химии углеводов называют

гликозидной. По свойствам она значительно отличается от спиртовых (гликозных) гидроксильных групп моносахарида.

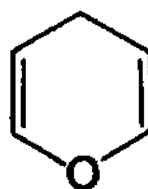


В результате внутримолекулярного взаимодействия образуются термодинамически более устойчивые пятичленные — *фуранозные* — и шестичленные — *пиранозные* — циклы.

Названия циклов происходят от названий родственных гетероциклических соединений — фурана и пирана.

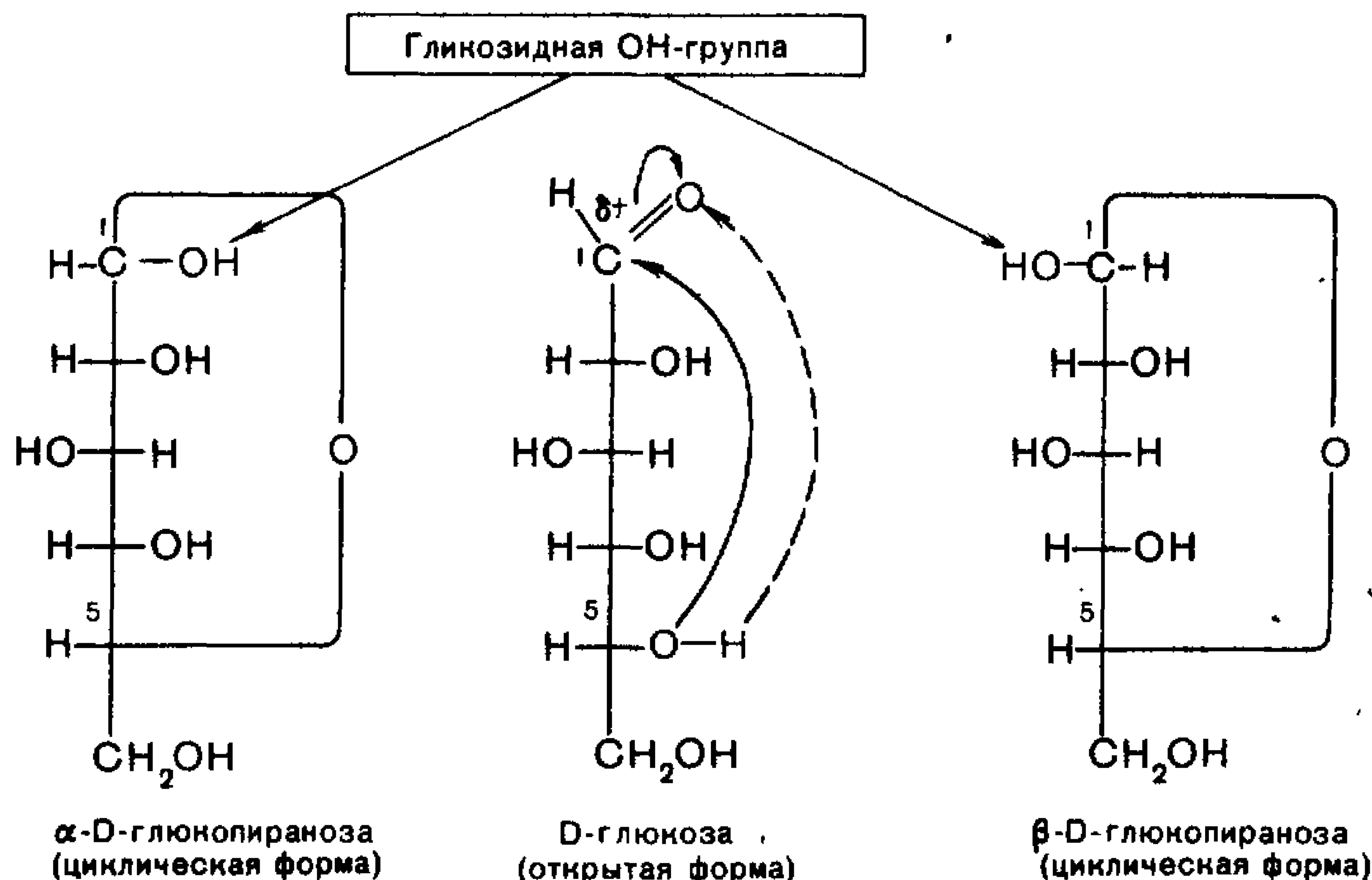


Фуран



Пиран

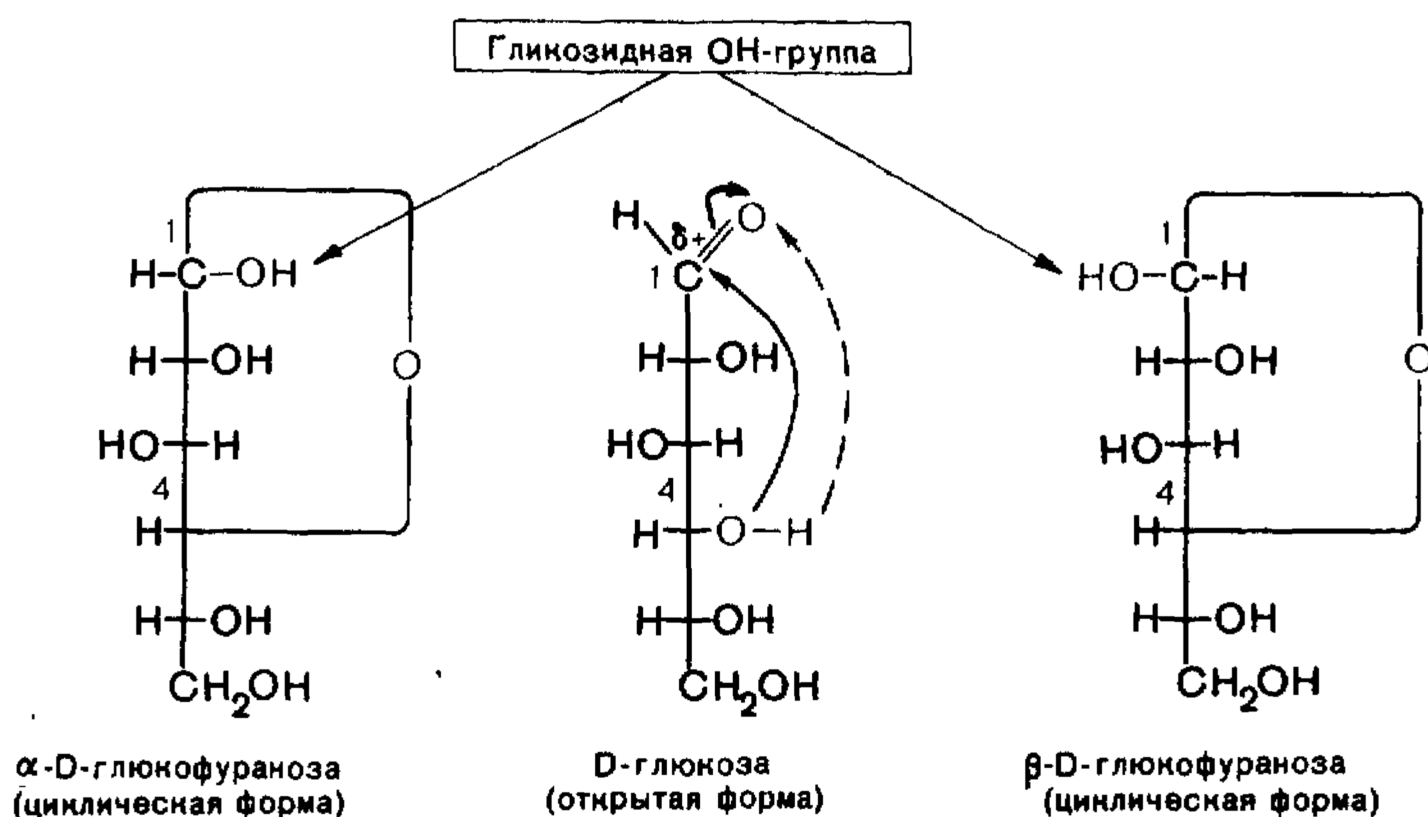
Образование этих циклов связано со способностью углеродных цепей моносахаридов принимать достаточно выгодную клешне-



видную конформацию (см. 3.2.2). Вследствие этого в пространстве оказываются сближенными альдегидная (или кетонная) и гидроксильная при С-4 (или при С-5) группы, т. е. те функциональные группы, за счет взаимодействия которых осуществляется внутримолекулярная циклизация. Если у альдогексоз в реакцию вступит гидроксильная группа при С-5, то возникает полуацеталь с шестичленным пиранозным циклом. Аналогичный цикл у кетогексоз получается при участии в реакции гидроксильной группы при С-6.

В названиях циклических форм наряду с названием моносахарида указывается размер цикла в виде «окончания» — п и р а н о з а или ф у р а н о з а.

Если в циклизации участвует у альдогексоз гидроксильная группа при С-4, а у кетогексоз — при С-5, то получаются полуацетали с пятичленным фуранозным циклом.



Как указывалось выше, в циклической форме возникает дополнительный центр хиральности — атом углерода, ранее входивший в состав карбонильной группы. Этот атом называют а н о м е р н ы м, а два соответствующих стереоизомера — α- и β-а н о м е р а м и.

У α-аномера конфигурация аномерного центра одинакова с конфигурацией «концевого» хирального центра, определяющего принадлежность к D- или L-ряду, а у β-аномера — противоположна.

Таким образом, в проекционных формулах Фишера у моносахаридов D-ряда в α-аномере гликозидная гидроксильная группа находится справа, а в β-аномере — слева от углеродной цепи.

Аномерные атомы углерода в α- и β-формах имеют противоположные конфигурации. Но в целом α- и β-аномеры из-за наличия еще нескольких центров хиральности являются не энантиомерами, а диастереомерами (рис. 12.2). Поэтому они различаются по свойствам, например α-аномер D-глюкопиранозы — кристалли-

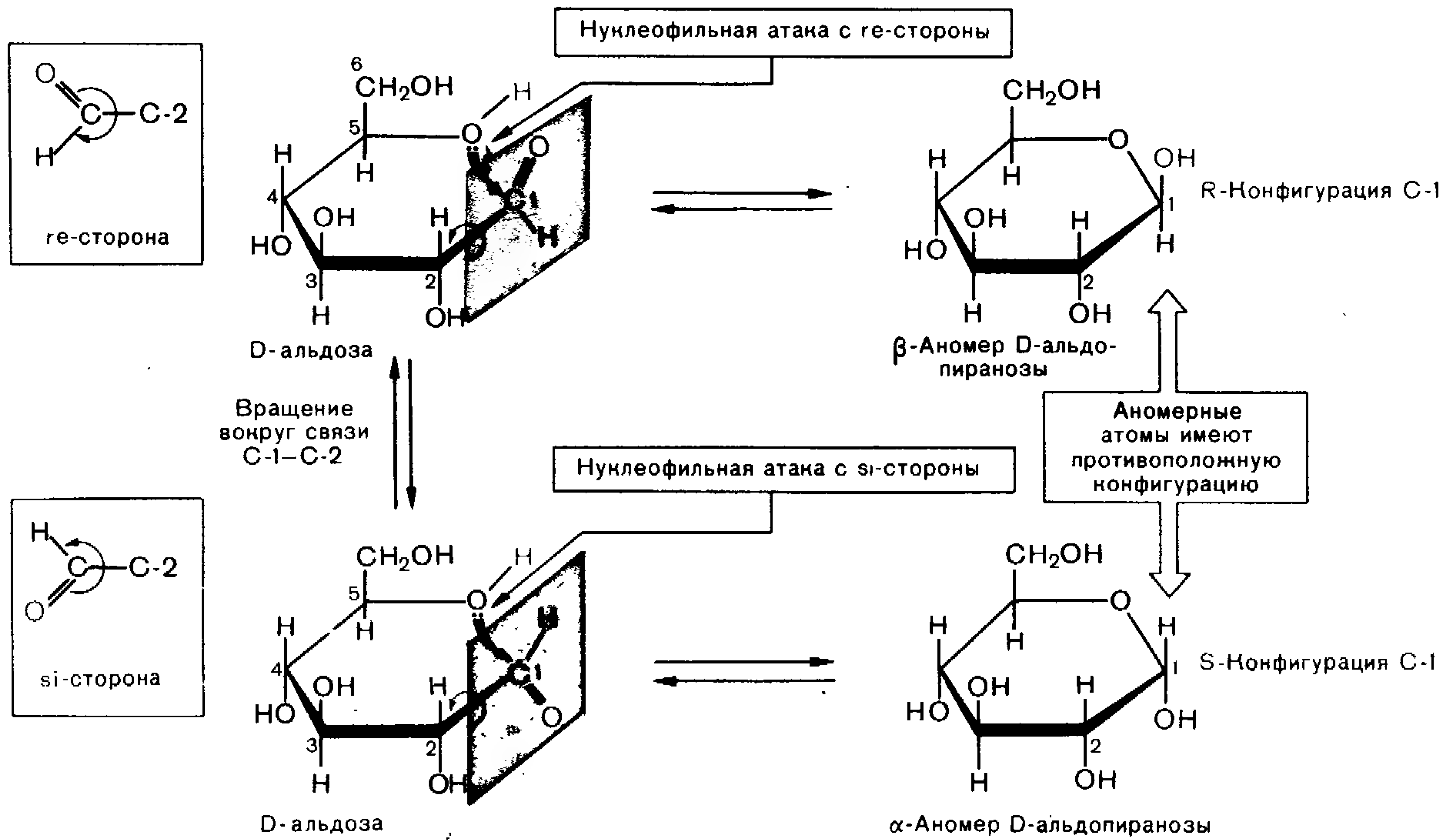
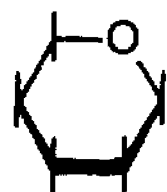


Рис. 12.2. Образование α- и β-аномеров альдогексоз.

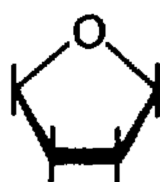
ческое вещество с т. пл. 146 °C и удельным вращением +112°, а β-аномер — с т. пл. 150 °C и удельным вращением +19°. Аномеры представляют собой частный случай эпимеров.

Различные конфигурации аномерного атома углерода возникают вследствие того, что альдегидная группа из-за поворота вокруг σ-связи С-1—С-2 обращается к атакующему реагенту (гидроксильной группе) как re-, так и si-стороной (см. 3.3). В данном случае нуклеофильный реагент ахирален и не обладает избирательностью, т. е. не различает энантиотопные стороны двойной связи, поэтому он атакует электрофильный атом углерода карбонильной группы с любой стороны двойной связи (см. рис. 12.2). В результате образуются полуацетали с R- и S-конфигурациями аномерного атома углерода. Другими словами, основная причина одновременного образования α- и β-аномеров состоит в нестереоселективности протекающей вне организма реакции.

Формулы Хеуорса. Для циклических форм моносахаридов приняты перспективные формулы Хеуорса, в которых циклы изображаются в виде плоских многоугольников, лежащих *перпендикулярно* плоскости рисунка. Атом кислорода располагается в пиранозном цикле в дальнем правом углу, в фуранозном — за плоскостью цикла. Символы атомов углерода в циклах не пишутся.

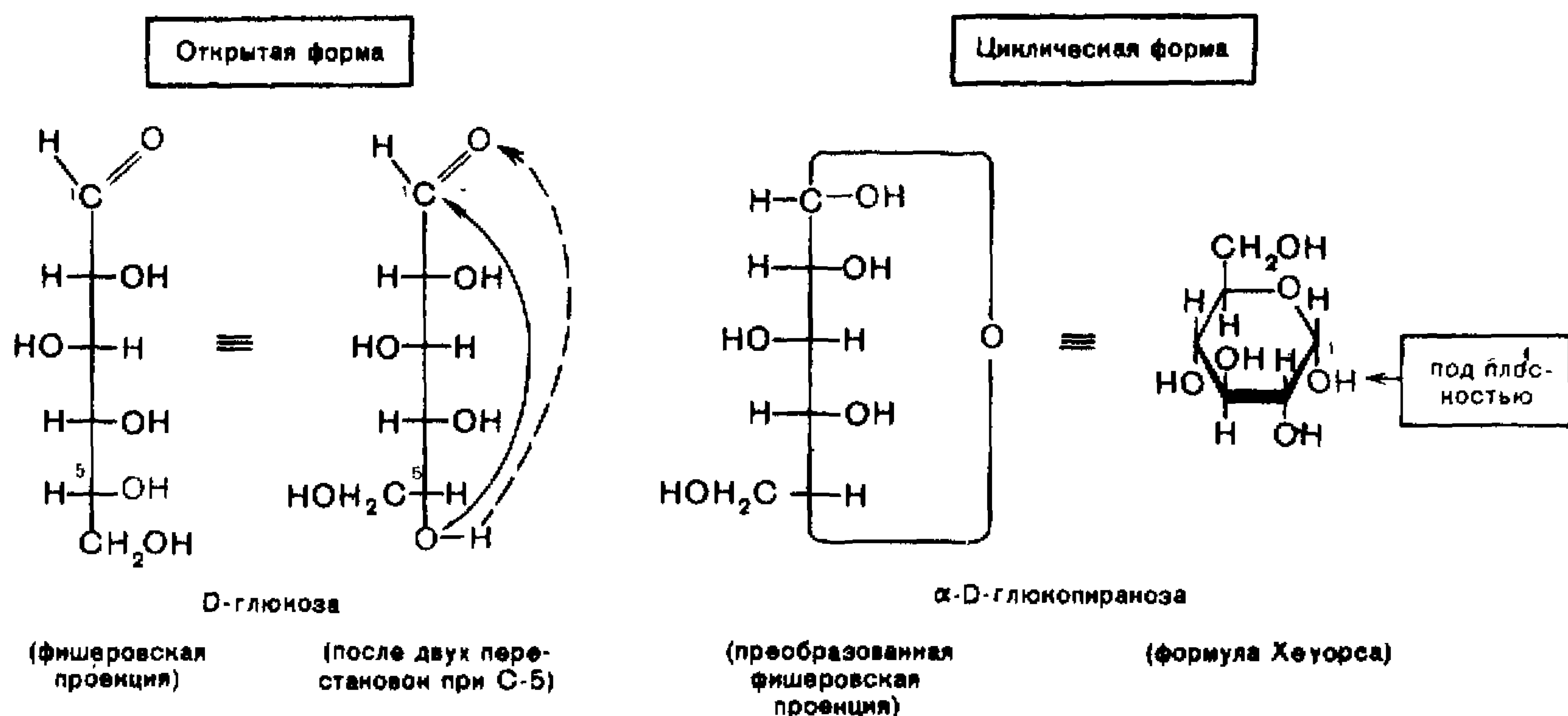


Пиранозный цикл



Фуранозный цикл

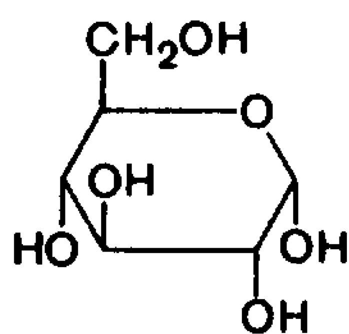
При написании формул Хеуорса руководствуются следующими правилами. В фишеровской проекционной формуле моносахарида производят две перестановки заместителей при том асимметрическом атоме углерода, гидроксильная группа которого примет участие в образовании оксидного цикла (что не меняет конфигурации этого атома углерода, см. 3.2.4). Перестановки производят с условием, чтобы данная гидроксильная группа оказалась внизу, т. е. на одной проекционной линии с атомами углерода. Затем замыкают оксидный цикл.



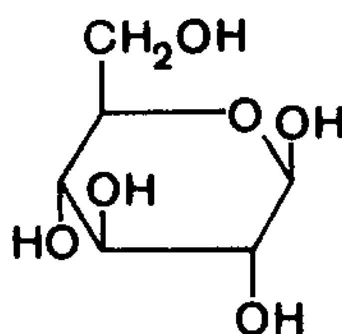
От преобразованной таким образом фишеровской проекционной формулы переходят к формуле Хеуорса. Заместители, находящиеся слева от углеродной цепи в фишеровской проекции, в формуле Хеуорса располагают над плоскостью цикла; заместители, расположенные справа, — под плоскостью. Описанные этапы перехода приведены на примере пиранозной формы одного из двух аномеров D-глюкозы.

У альдогексоз D-ряда в пиранозной форме (и у альдопентоз D-ряда в фуранозной форме) CH_2OH-группа всегда располагается над плоскостью цикла, что служит формальным признаком D-ряда. Гликозидная гидроксильная группа у α-аномеров альдоз D-ряда оказывается под плоскостью, у β-аномеров — над плоскостью.

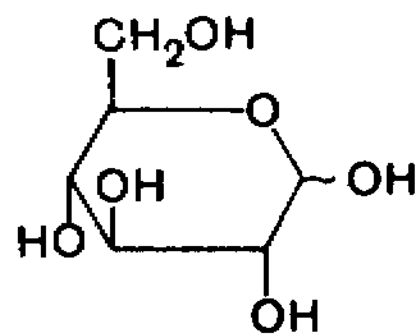
С целью упрощения в формулах Хеуорса часто не изображают символы атомов водорода и их связи с атомами углерода цикла. Если речь идет о смеси аномеров или стереоизомере с неизвестной конфигурацией аномерного центра, то положение гликозидной OH-группы обозначают волнистой линией.



α-



β-



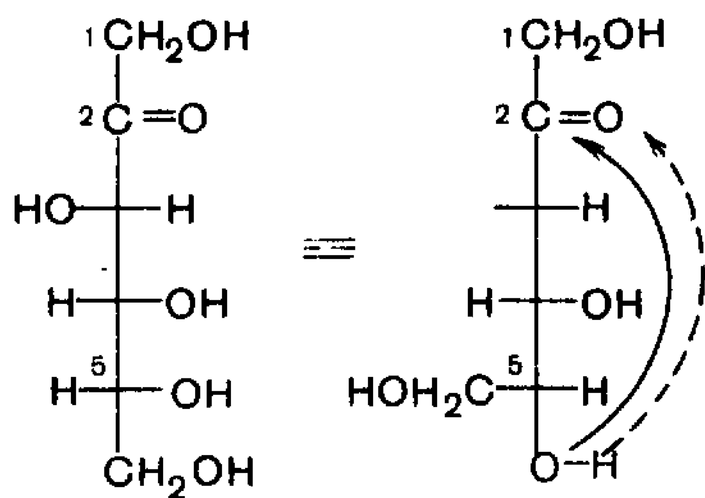
(без уточнения конфигурации аномерного центра)

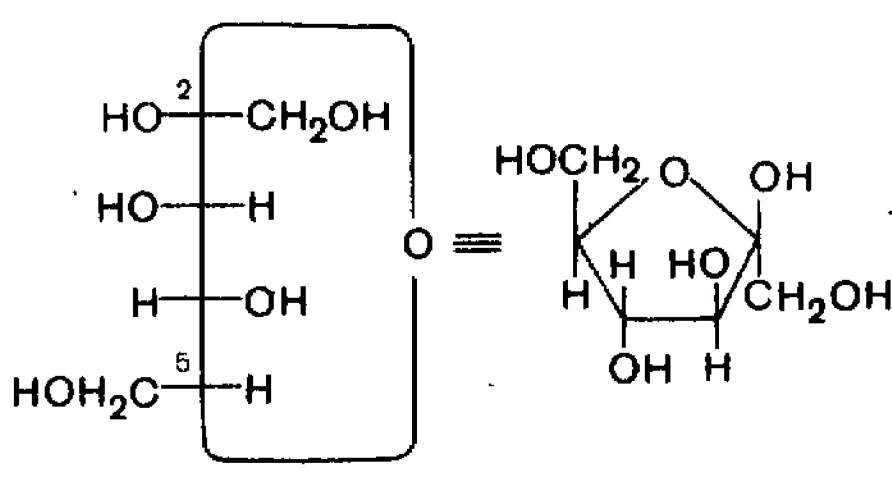
D-глюкопираноза

По аналогичным правилам осуществляется переход и в случае кетоз, что показано ниже на примере одного из аномеров фуранозной формы D-фруктозы.

Открытая форма

Циклическая форма





D-фруктоза

β-D-фруктофураноза

(фишеровская проекция)

(после двух перестановок при С-5)

(преобразованная фишеровская проекция)

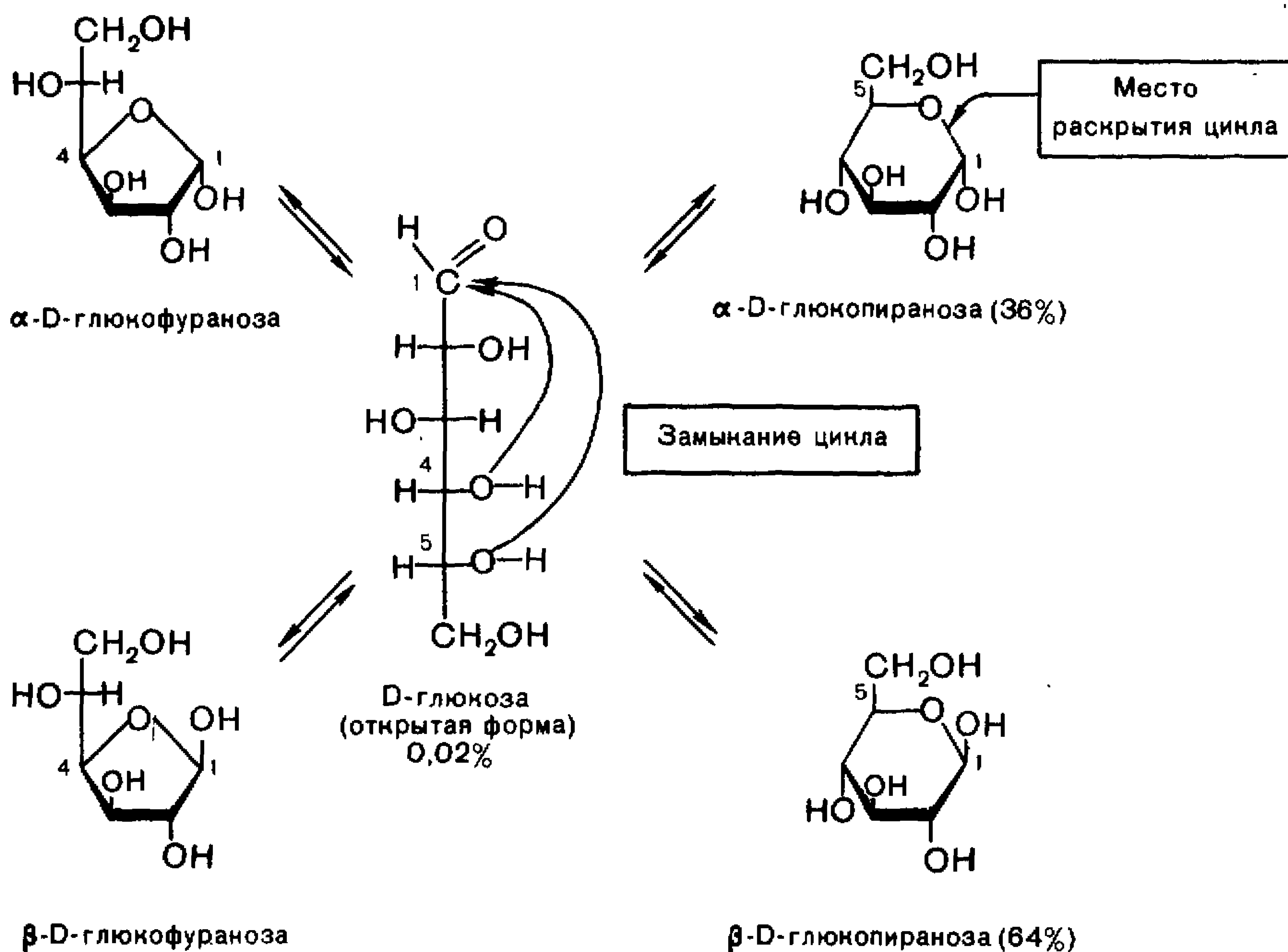
(формула Хеуорса)

12.1.2. Таутомерия

В твердом состоянии моносахариды находятся в циклической форме. В зависимости от того, из какого растворителя была перекристаллизована D-глюкоза, она получается либо в виде α-D-глюкопиранозы (из спирта или воды), либо в виде β-D-глюкопиранозы (из пиридина). α-D-глюкопираноза несколько труднее растворима в воде, чем β-D-глюкопираноза. Они различаются величиной удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$: у α-аномера — +112°, у β-аномера — +19°. У свежеприготовленного раствора каждого аномера при стоянии наблюдается постепенное изменение удельного вращения до достижения постоянной, одинаковой для того и другого раствора, величины — +52,5°.

Изменение во времени угла вращения плоскости поляризации света растворами углеводов называется мутаротацией. Химическая сущность мутаротации состоит в способности моносахаридов (или моносахаридных звеньев в составе олиго- и полисахаридов) к существованию в виде равновесной смеси таутомеров — открытой и циклических форм. Такой вид таутомерии называется *цикло-оксо-таутомерией* (ранее еще называли кольчато-цепной).

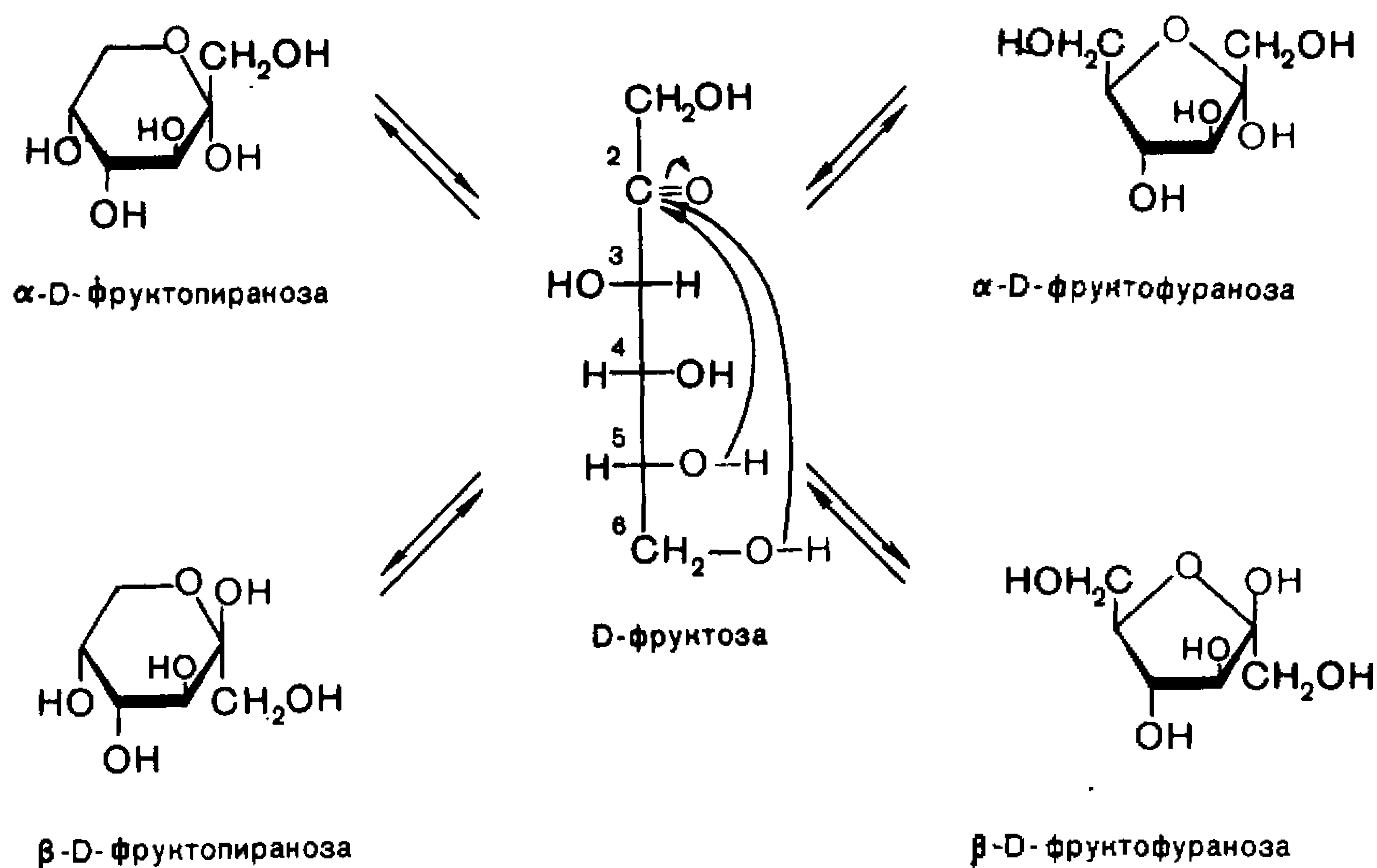
В растворах установление равновесия между четырьмя циклическими таутомерами моносахаридов протекает через открытую форму — оксоформу. Взаимопревращение α- и β-аномеров друг в друга через промежуточную оксоформу называется аномеризацией.



Таким образом, в растворе D-глюкоза существует в виде 5 таутомеров: α- и β-аномеров пиранозных и фуранозных циклических форм и оксоформы.

В смеси таутомеров преобладают пиранозные формы. Оксоформа, а также таутомеры с фуранозными циклами содержатся в малых количествах. Важно, однако, не абсолютное содержание того или иного таутомера, а возможность их перехода друг в друга, что приводит к пополнению количества «нужной» формы по мере ее расходования в каком-либо процессе. Например, несмотря на незначительное содержание оксоформы, глюкоза вступает в реакции, характерные для альдегидной группы. Это обусловлено сдвигом равновесия в сторону открытой формы по мере ее расходования в соответствующей реакции. Таутомерия лежит в основе множественности химических свойств моносахаридов.

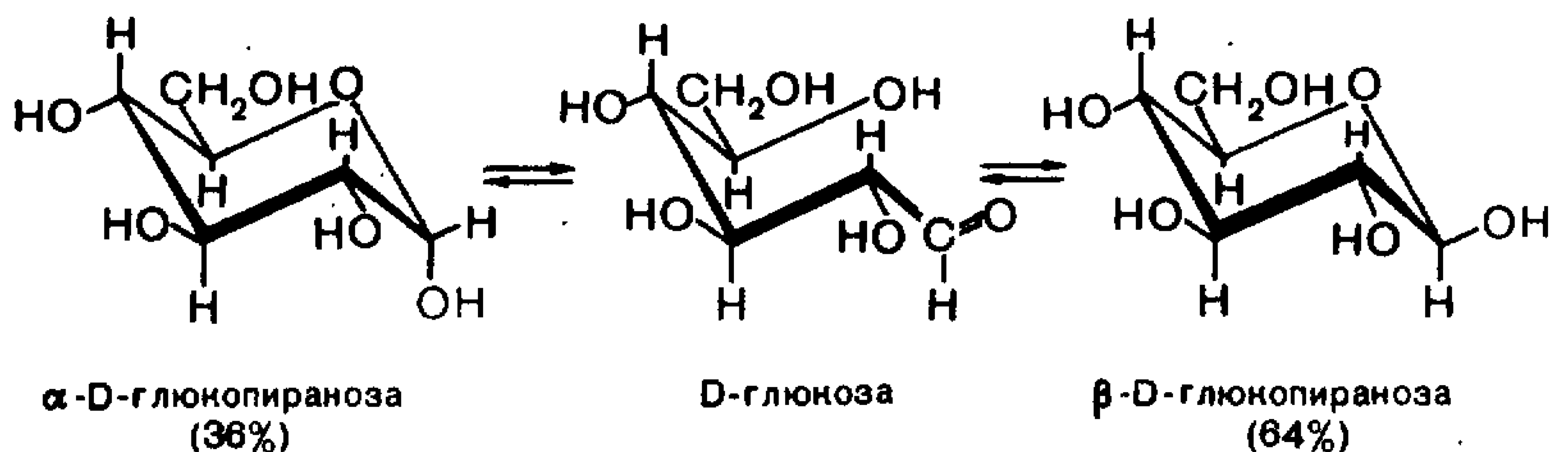
Аналогичные таутомерные превращения происходят в растворах со всеми моносахаридами и большинством известных дисахаридов. Ниже приведена схема таутомерных превращений важнейшего представителя кетогексоз D-фруктозы, содержащейся во фруктах, меде и входящей в состав сахарозы (см. 12.2).



12.1.3. Конформации

Методом рентгеноструктурного анализа установлено, что из двух кресловидных конформаций пиранозного цикла (см. 3.2.2) в D-глюкопиранозе осуществляется та, в которой все большие по объему заместители, например первичноспиртовая и гидроксильная группы, занимают экваториальные положения. При этом полуацетальная группа у β-аномера находится в экваториальном, у α-аномера — в аксиальном положениях. Таким обра-

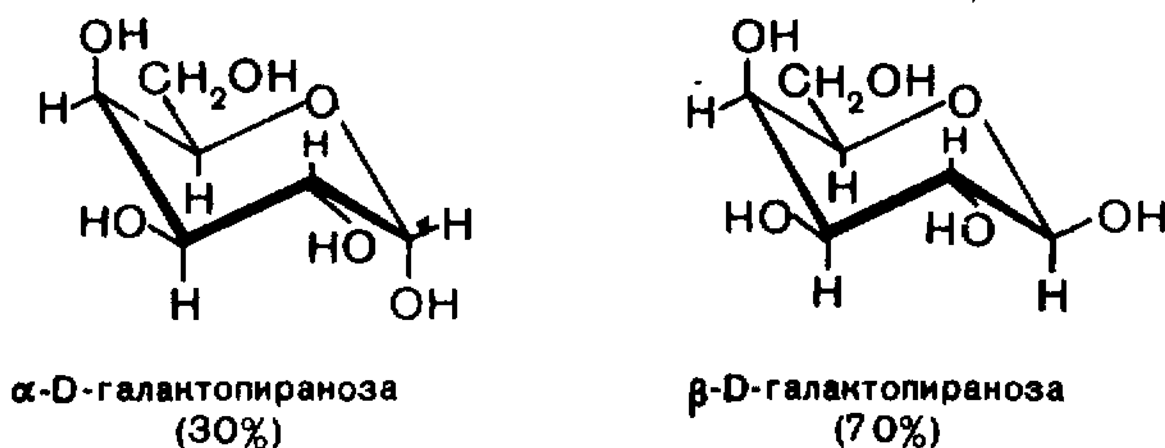
зом, у β-аномера все заместители находятся в более выгодном экваториальном положении, в связи с чем он преобладает в смеси таутомеров D-глюкозы.



Аномеры образуются не в равных количествах, а с преобладанием термодинамически более устойчивого диастереомера. Предпочтительность образования того или другого аномера во многом определяется их конформационным строением.

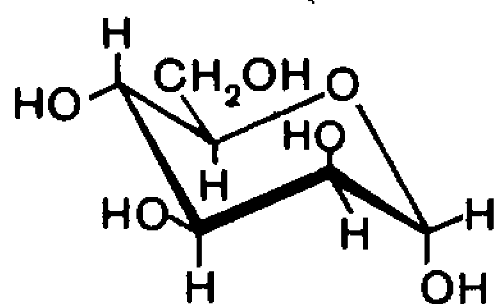
Конформационное строение D-глюкопиранозы проливает свет на уникальность этого моносахарида. β-D-глюкопираноза — моносахарид с полным экваториальным расположением заместителей. Обусловленная этим высокая термодинамическая устойчивость — основная причина широкой распространенности ее в природе.

У D-галактопиранозы OH-группа при C-4 находится в аксиальном положении. Соотношение α- и β-аномеров приблизительно такое же, как у D-глюкопиранозы.

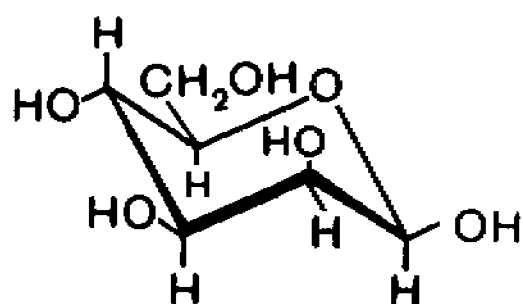


У D-маннопиранозы OH-группа при C-2 занимает аксиальное положение и в смеси таутомеров преобладает α-аномер. У β-аномера в пространстве должны быть сближены орбитали с электронными парами трех атомов кислорода (циклического и гидроксильных групп при C-1 и C-2). Возникающее отталкивание электронов делает β-форму невыгодной. В α-аномере гидроксильные группы при C-1 и C-2 находятся в наибольшем удалении друг от друга, чем и объясняется его преобладание. Интересно заметить, что α-D-маннопираноза имеет сладкий, а ее β-аномер — горький вкус.

Конформационное строение моносахаридов обусловливает формирование пространственного строения длинных полисахаридных цепей, т. е. вторичную структуру.



α-D-маннопираноза (69%)

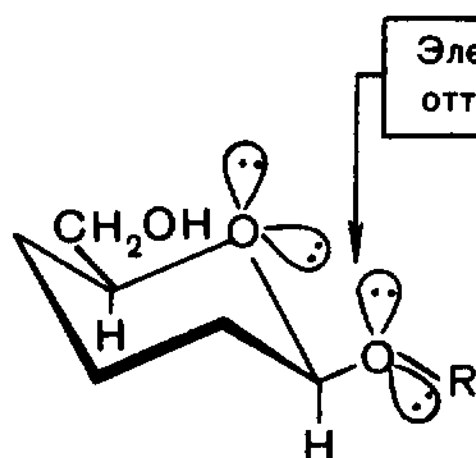


β-D-маннопираноза (31%)

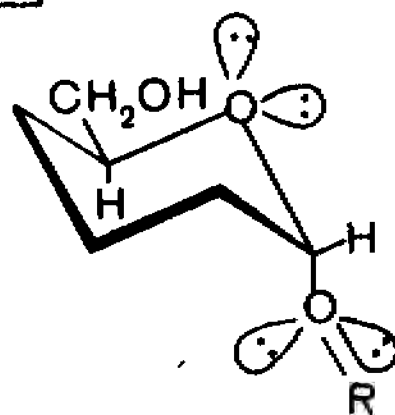
Наличие в пиранозном цикле атома кислорода определяет ряд дополнительных факторов, влияющих на устойчивость аномеров. Например, при замещении в молекуле D-глюкопиранозы полуацетальной гидроксильной группы на алкоксильную более выгодной может стать α-аномерная форма. Стремление RO-группы занять не экваториальное, а аксиальное положение в данном случае связано с так называемым аномерным эффектом.

Аномерный эффект проявляется как результат отталкивания между сближенными в пространстве электронными парами двух атомов кислорода — циклического и входящего в состав алкоксильного заместителя.

Электронное отталкивание



Аномерный эффект в β-аномере

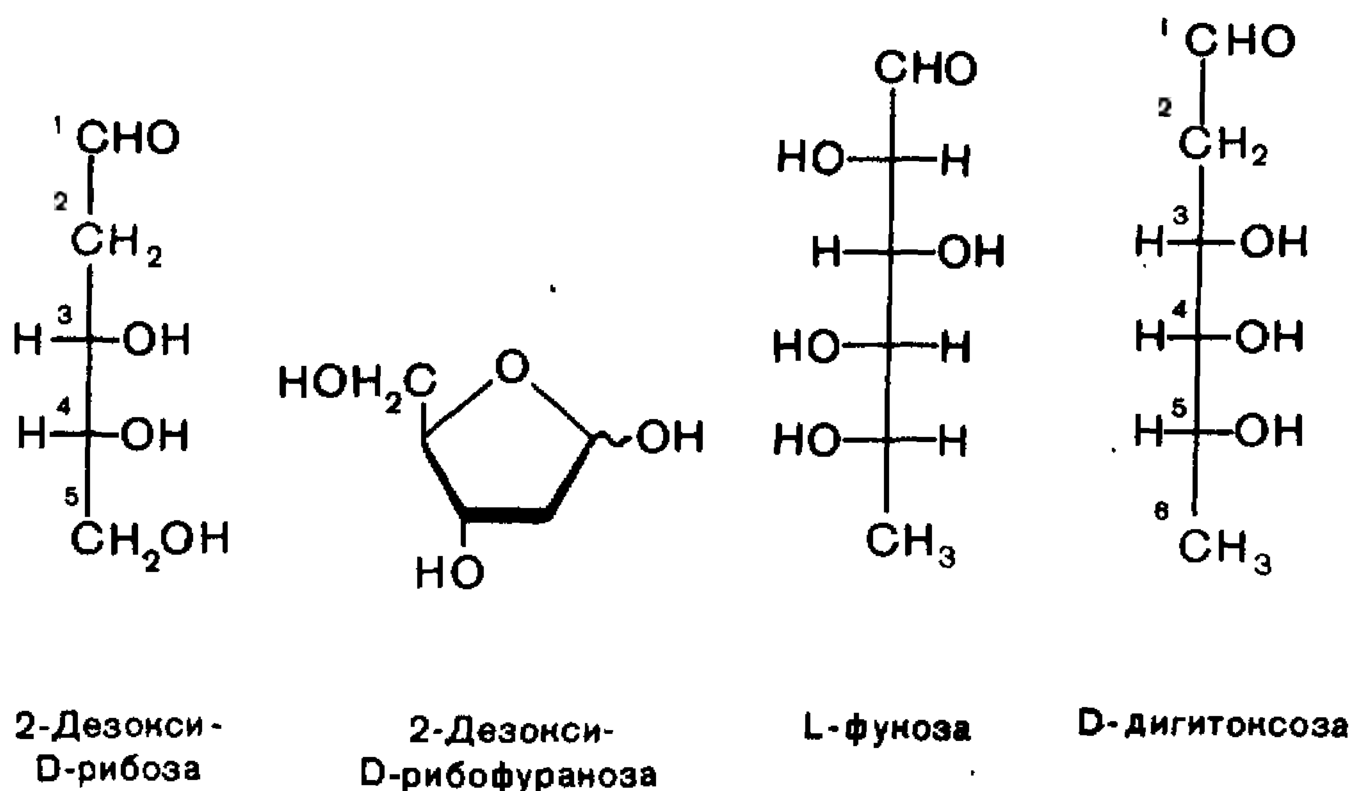


Отсутствие аномерного эффекта в α-аномере

12.1.4. Производные моносахаридов

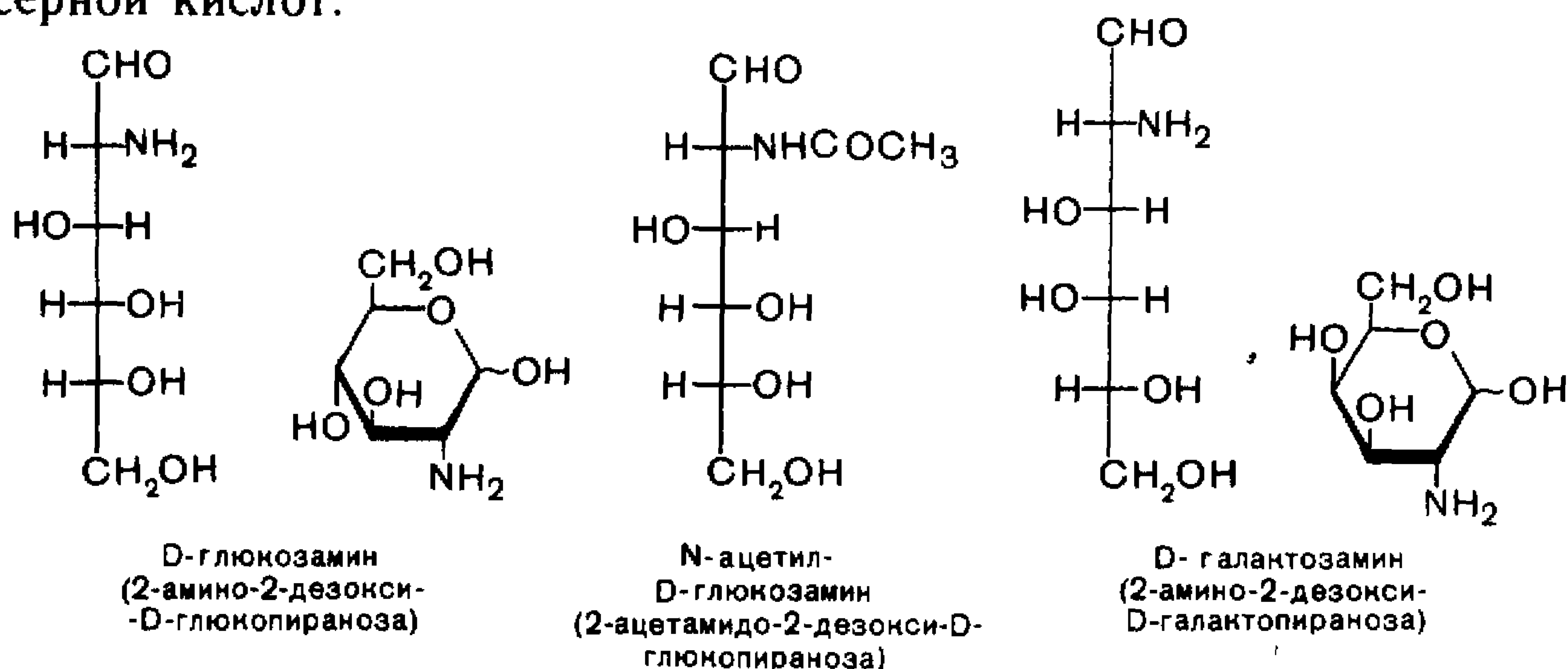
К производным моносахаридов относят соединения, имеющие моносахаридную природу и содержащие вместо одной или нескольких гидроксильных групп (а также в дополнение к ним) атом водорода или другие функциональные группы, чаще всего аминогруппу или карбоксильную группу. В общем виде такие производные называют дезоксисахарами. В названия таких производных наряду с наименованием моносахарида вводят (в алфавитном порядке) приставку **дезокси-** и название «нового» заместителя (за исключением атома водорода).

Дезоксисахара. Большое значение имеют производные, у которых одна или две OH-группы заменены на атом водорода, например 2-дезокси-D-рибоза — структурный компонент нуклеиновых кислот; 6-дезоксигалактоза (фукоза) в виде L-стереоизомера входит в состав многих олигосахаридов животного происхождения. В природных сердечных гликозидах (см. 14.2.3), применяемых в кардиологии, содержатся остатки 2,6-дидезоксисахаров, например D-дигитоксозы (сердечные гликозиды наперстянки).



2-Дезокси-D-рибоза — 2-Дезокси-D-рибофураноза — L-фукоза — D-дигитоксоза

Аминосахара. Эти производные, содержащие вместо гидроксильной аминогруппу (чаще всего при С-2), обладают оснóвными свойствами и образуют с кислотами хорошо кристаллизующиеся соли. Важнейшими представителями аминосахаров служат 2-аминоаналоги D-глюкозы и D-галактозы. Аминогруппа в них может быть ацилирована остатками уксусной, иногда серной кислот.

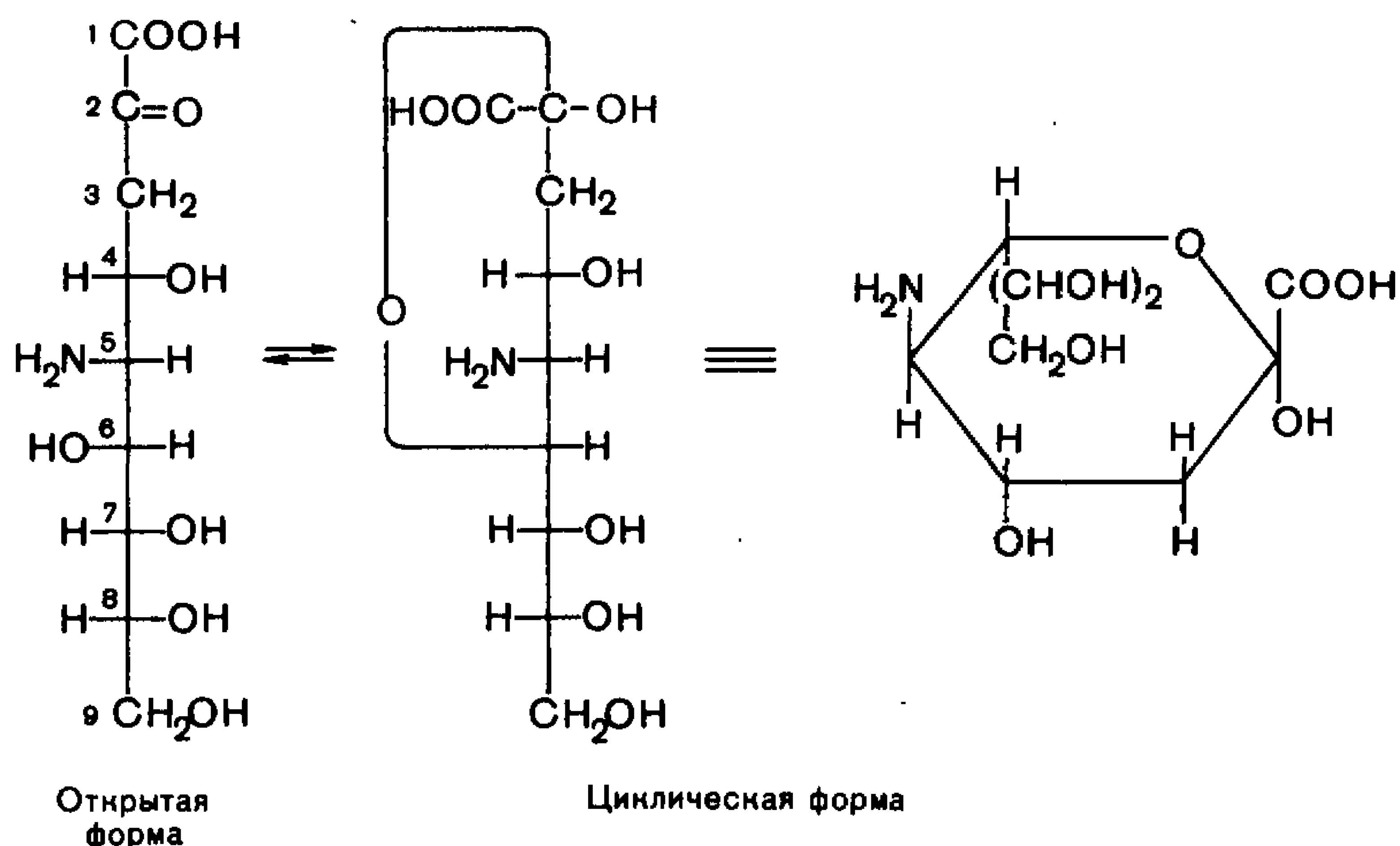


D-глюкозамин (2-амино-2-дезокси-D-глюкопираноза) — N-ацетил-D-глюкозамин (2-ацетамидо-2-дезокси-D-глюкопираноза) — D-галактозамин (2-амино-2-дезокси-D-галактопираноза)



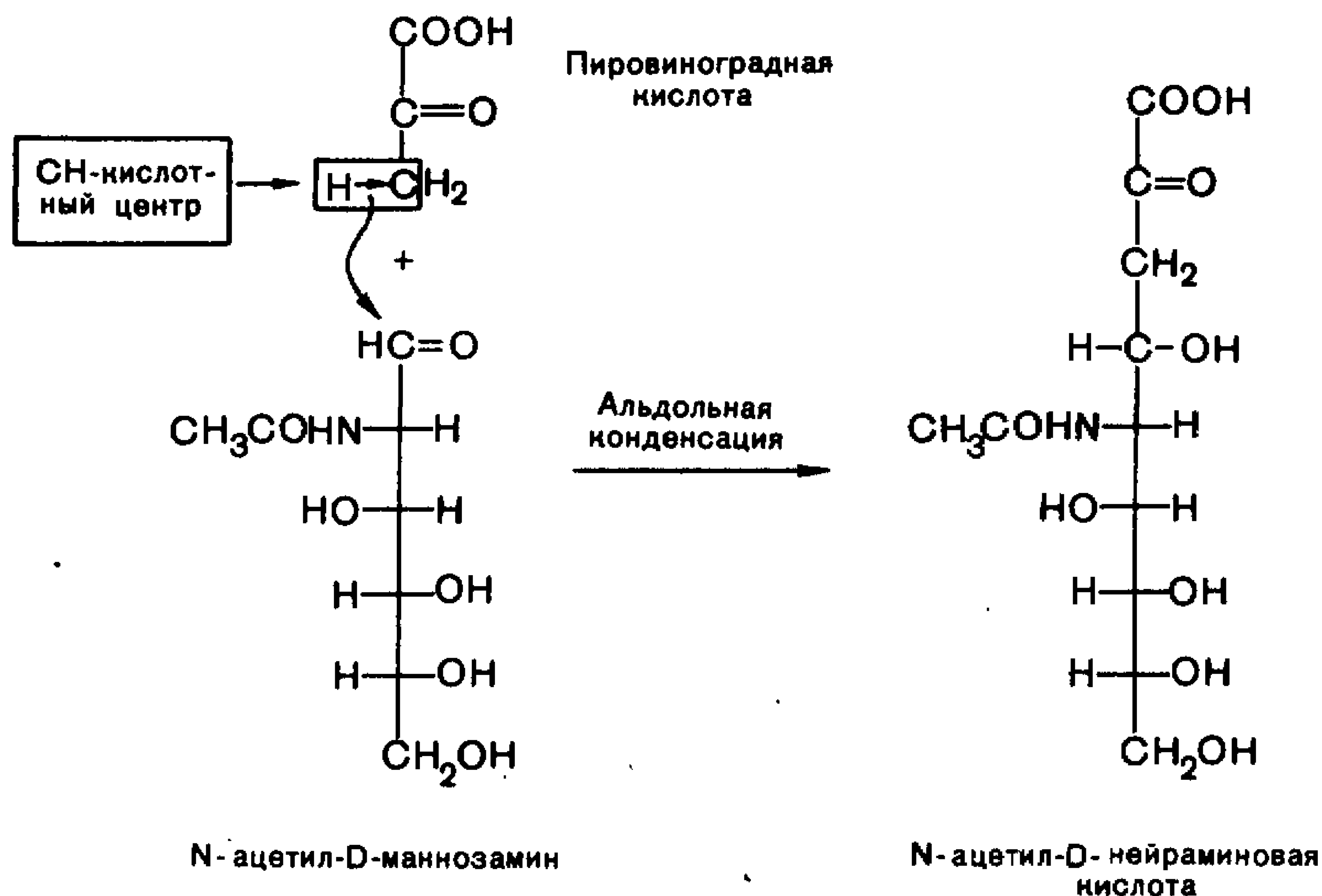
Нейраминовая кислота и ее производные — сиаловые кислоты. В свободном состоянии содержатся в спинномозговой жидкости. Углеродная цепь нейраминовой кислоты состоит из 9 атомов углерода, содержит кетонную группу рядом с карбоксильной, т. е. ее основой является нонулозоновая кислота. В последней в 3-м положении гидроксильная группа заменена на атом водорода, а в 5-м — на аминогруппу.

Названием сиаловые кислоты обозначается группа различных N- и O-ацилированных производных нейраминовой кислоты. Ацилирование происходит, как правило, ацетильным $CH_3C(O)$— или гидроксиацетильным $HOCH_2C(O)$— радикалами (остатками соответственно уксусной и гликолевой кислот).



3,5-Дидезокси-5-аминононулозоновая (нейраминовая) кислота

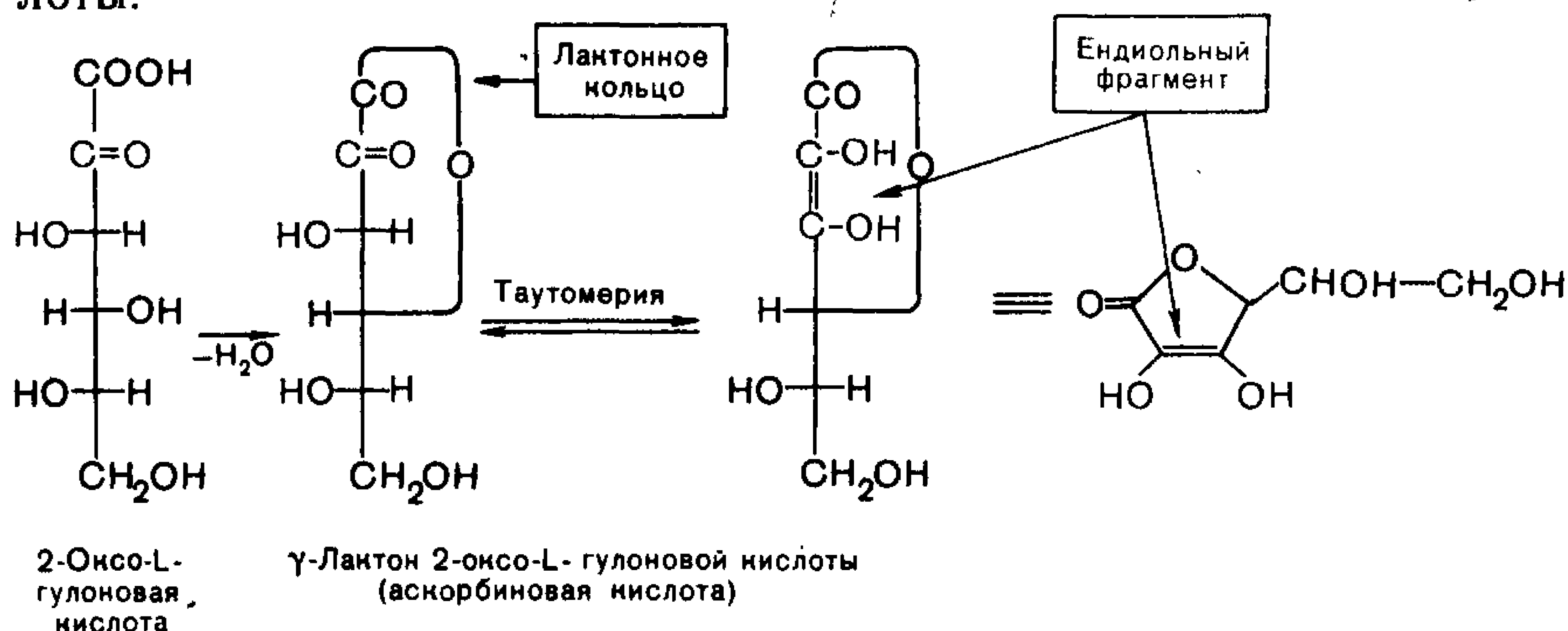
N-ацетилнейраминовая кислота получается ферментативным путем в результате альдольной конденсации пировиноградной кислоты и N-ацетил-D-маннозамина.



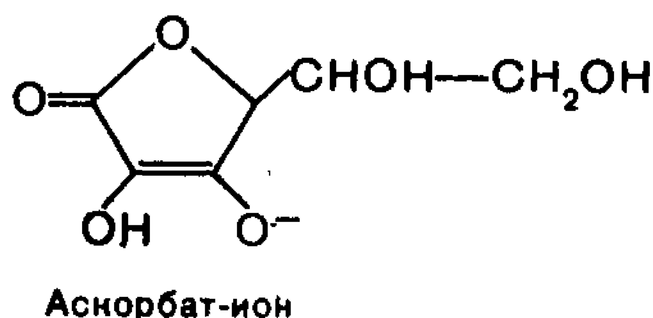
Сиаловые кислоты представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде, не растворимые в неполярных органических растворителях. Они служат компонентами специфических веществ крови и тканей; входят в состав ганглиозидов мозга, участвующих в проведении нервных импульсов.

Аскорбиновая кислота (витамин С) по структуре близка к моносахаридам. Она содержится во фруктах, особенно цитрусовых, ягодах (шиповник, черная смородина), овощах, молоке. Недостаток аскорбиновой кислоты в пище вызывает различные заболевания, в частности цингу. Аскорбиновая кислота относится к водорастворимым витаминам. В большом масштабе она производится в промышленности из D-глюкозы.

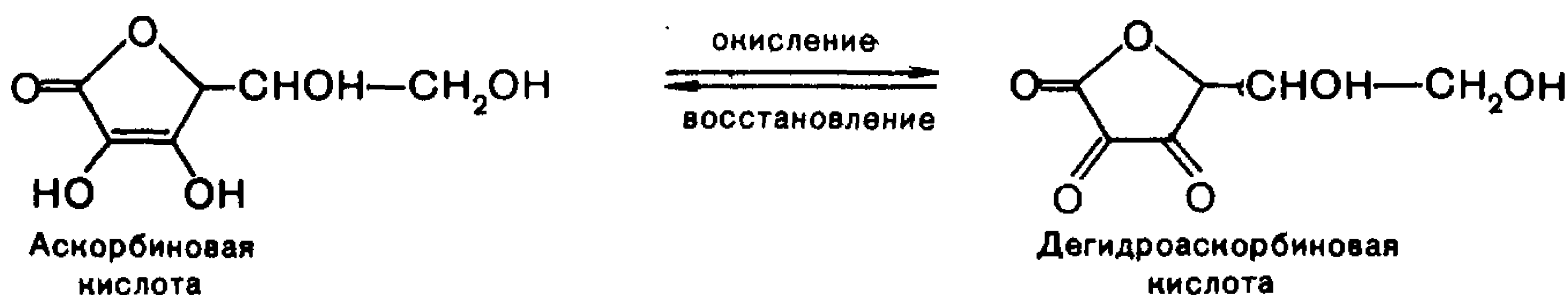
Аскорбиновая кислота — γ-лактон 2-оксо-L-гулоновой кислоты.



Аскорбиновая кислота проявляет довольно сильные кислотные свойства (pK_a 4,2), обусловленные диссоциацией одной из OH-групп ендиольного фрагмента. При образовании солей γ-лактонное кольцо не размыкается.


Аскорбат-ион

Аскорбиновая кислота обладает сильными восстановительными свойствами. Образующаяся при ее окислении д е г и д р о а с к о р б и н о в а я   к и с л о т а легко восстанавливается в аскорбиновую.



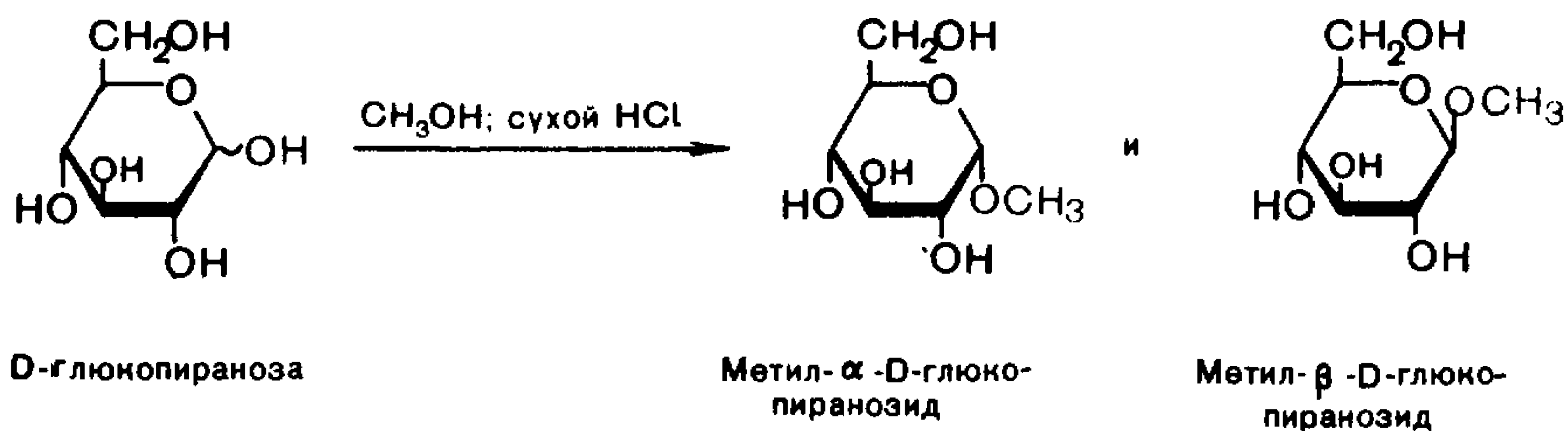
Этот процесс осуществляется в мягких условиях и обеспечивает некоторые окислительно-восстановительные реакции в организме, например окисление α-аминокислоты пролина (см. 11.1).

12.1.5. Химические свойства

Гликозиды. При взаимодействии моносахаридов с гидроксилсодержащими соединениями (спиртами, фенолами и др.) в условиях кислотного катализа образуются производные циклической формы только по гликозидной OH-группе — циклические ацетали, называемые гликозидами.

В зависимости от размера оксидного цикла гликозиды делятся на пиранозиды и фуранозиды. Ацетали глюкозы называют глюкозидами, рибозы — рибозидами, фруктозы — фруктозидами и т. п. (суффикс-**оза** заменяется на -**озид**.) Растворы гликозидов не мутаротируют.

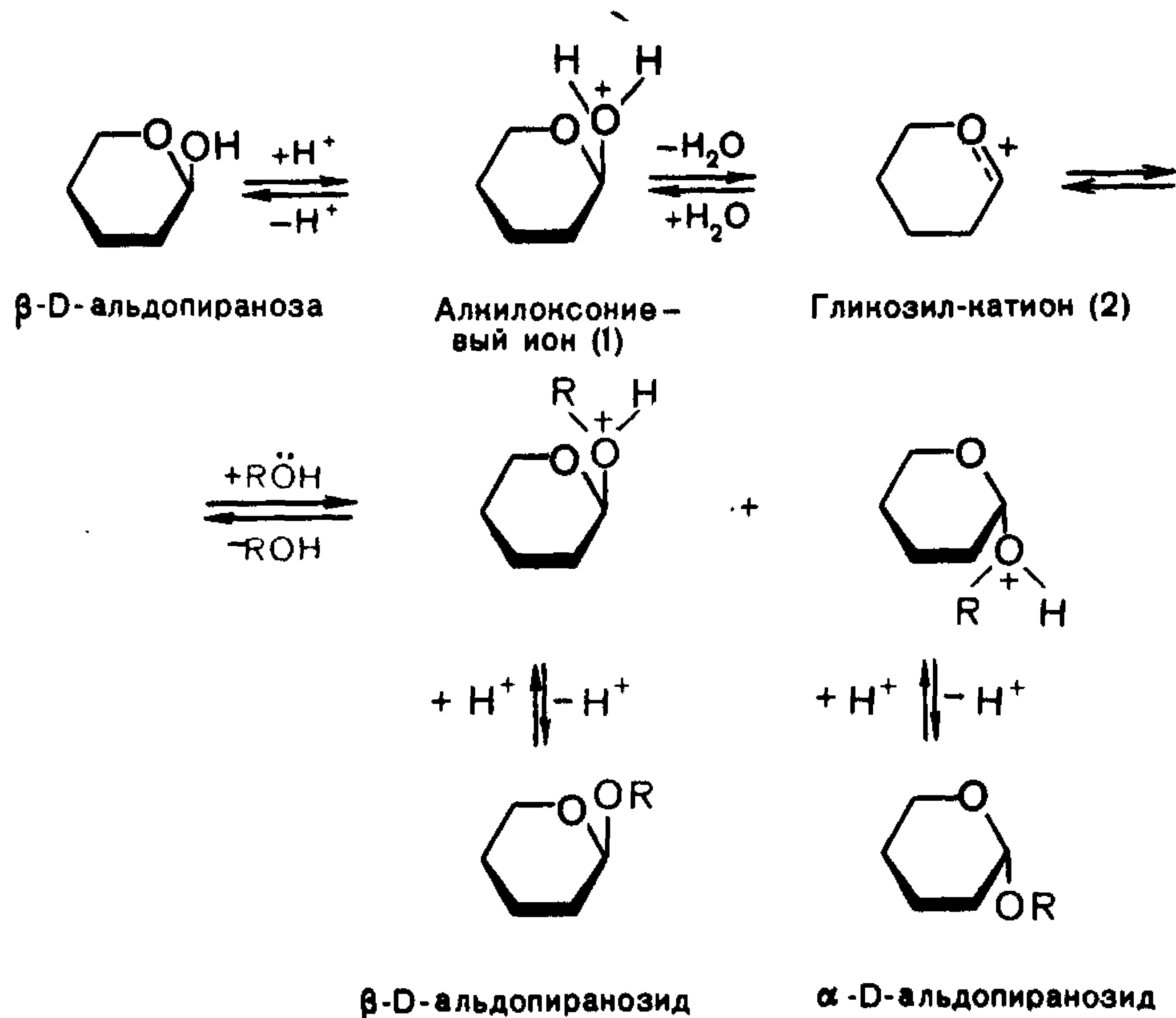
Удобным способом получения гликозидов является пропускание газообразного хлороводорода (катализатор) через раствор моносахарида в спиртах, например этаноле, метаноле и т. д. При этом соответственно получаются этил- или метилгликозиды. В названии гликозидов указываются сначала наименование введенного радикала, затем конфигурация аномерного центра и название углеводного остатка с суффиксом -**озид**.



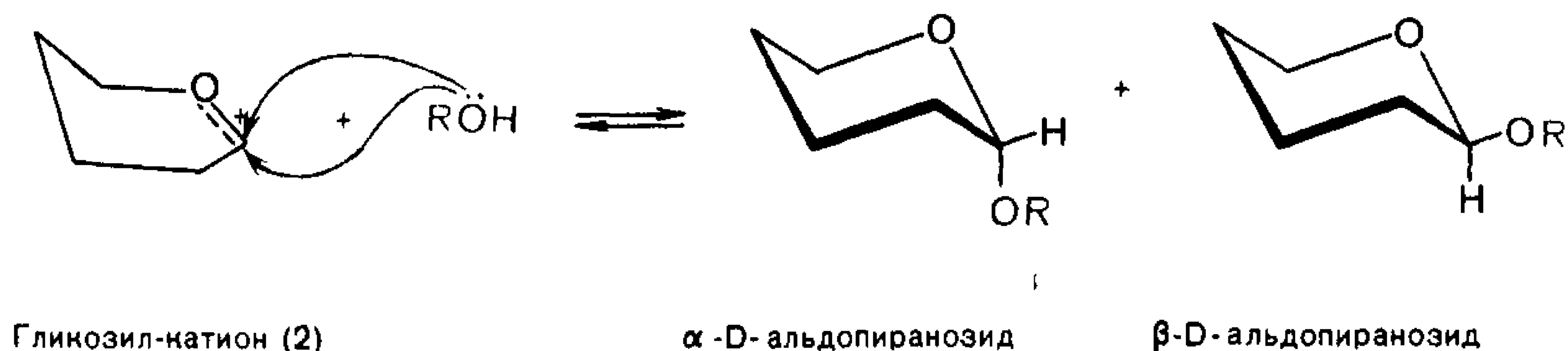
Превращение моносахарида в гликозид — сложный процесс, протекающий через ряд последовательных реакций. Вследствие таутомерии и обратимости реакции образования гликозида в растворе в равновесии в общем случае могут находиться таутомерные формы исходного моносахарида и соответственно 4 диастереомерных гликозида (α- и β-аномеры фуранозидов и пиранозидов).

Механизм реакции в общих чертах аналогичен получению ациклических ацеталей (см. 7.2). Под действием кислотного катализатора происходит протонирование гликозидной гидроксильной группы (параллельно протекающее протонирование оксидного кислорода может привести только к ускорению таутомерного превращения циклической формы в открытую). Образовавшийся алкилоксониевый ион (1) далее отщепляет молекулу воды и превращается в гликозил-катион (2), в котором положительный заряд делокализован за счет

участия циклического атома кислорода. Плоский sp^2-гибридизованный атом углерода в гликозил-катионе (2) атакуется нуклеофильным реагентом (молекулой спирта) с двух сторон, в результате чего получаются α- и β-гликозиды.



Гликозил-катион (2) имеет конформацию *полукресла*, в которой пиранозное кольцо «уплощено»: 4 из 6 атомов цикла (С-1, С-2, С-5 и атом кислорода) лежат в одной плоскости. Это создает условия для атаки нуклеофильным реагентом с двух сторон плоскости.



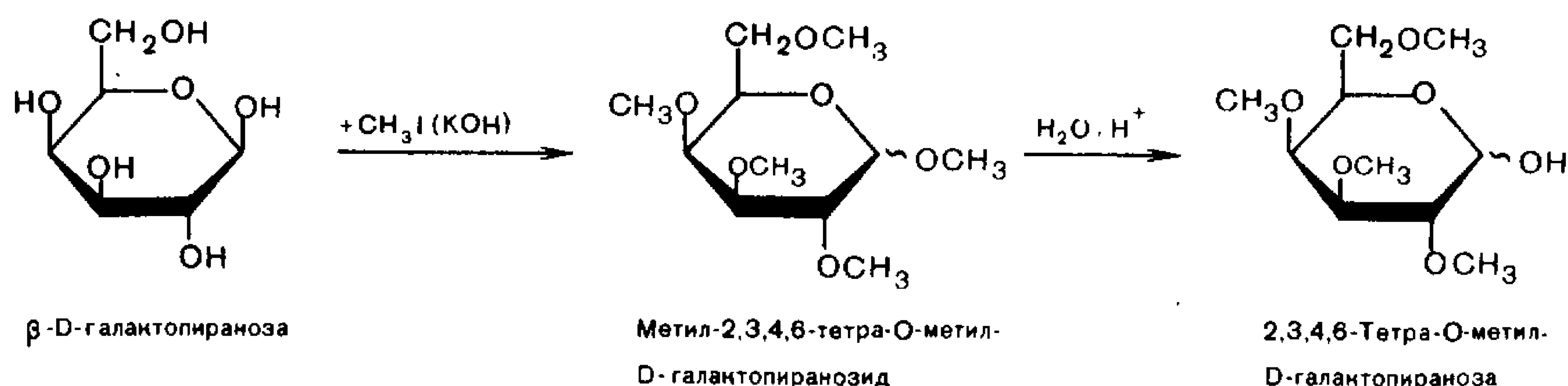
Как и все ацетали, гликозиды легко гидролизуются разбавленными кислотами, но проявляют устойчивость к гидролизу в слабощелочной среде. Более напряженные пятичленные гетероциклы фуранозидов расщепляются гидролитическим путем быстрее пиранозидов. Гидролиз гликозидов в кислой среде приводит к соответствующим спиртам и моносахаридам и представляет собой реакцию, обратную их образованию.

Для гидролитического расщепления гликозидов широко применяется ферментативный гидролиз, преимущество которого заключается в его специфичности. Например, фермент *α-глюкозидаза* из дрожжей расщепляет только α-глюкозидную связь; *β-глюкозидаза* из миндаля — только β-глюкозидную связь. На

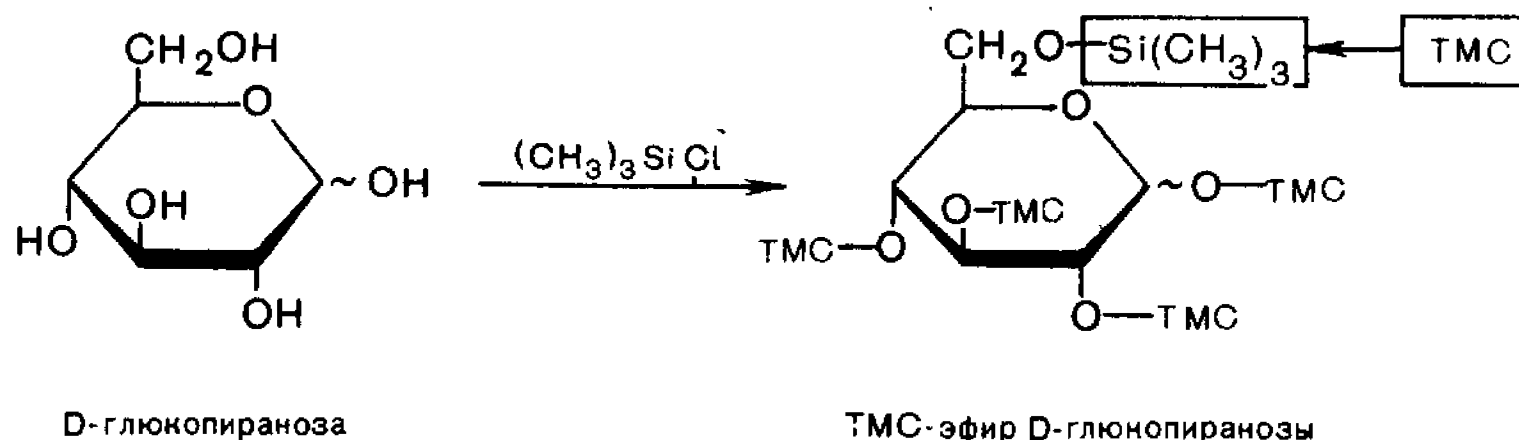
этом основании ферментативный гидролиз часто применяется в целях установления конфигурации аномерного атома углерода. Гидролиз гликозидов лежит в основе гидролитического расщепления полисахаридов, осуществляемого в организме, а также используется во многих промышленных процессах.

Молекулу гликозида формально можно представить состоящей из двух частей: углеводной и агликоновой. В роли гидроксилсодержащих агликонов могут выступать и сами моносахариды. Гликозиды, образованные с ОН-содержащими агликонами, называют О-гликозидами. В свою очередь гликозиды, образованные с NH-содержащими соединениями (например аминами), называют N-гликозидами. К ним принадлежат нуклеозиды, имеющие важное значение в химии нуклеиновых кислот (см. 13.1). Известны примеры S-гликозидов (тиогликозидов), например содержащийся в горчице синигрин, при гидролизе которого получают горчичное масло (действующее вещество горчичников).

Простые эфиры. Получаются при взаимодействии спиртовых гидроксильных групп моносахаридов с алкилгалогенидами (метилиодид, этилиодид и т. д.). Одновременно в реакцию вступает и гликозидная гидроксильная группа, образуя гликозид. Простые эфиры не гидролизуются, а гликозидная связь легко подвергается гидролитическому расщеплению в кислой среде.

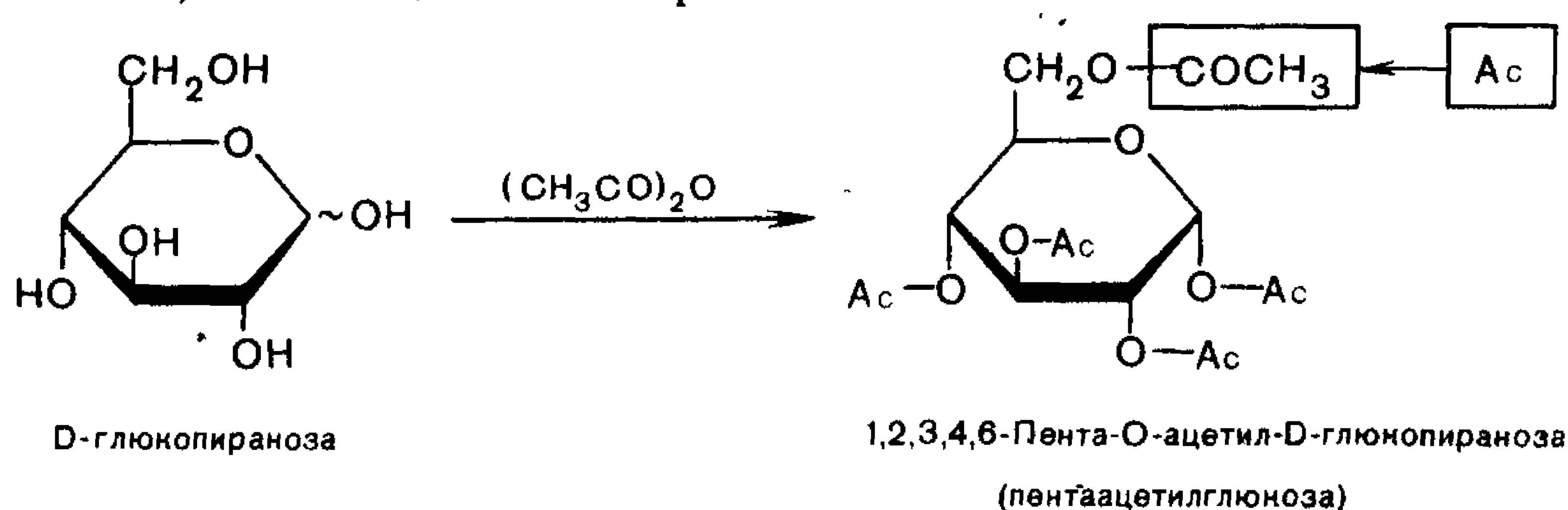


Большое практическое значение имеют триметилсилиловые эфиры моносахаридов (ТМС-эфиры). Моносахариды — нелетучие соединения, поэтому для анализа методами ГЖХ (см. 15.1) или масс-спектрометрии (см. 15.3.5) их необходимо перевести в летучие производные, например ТМС-эфиры, путем взаимодействия с триметилхлорсиланом $(CH_3)_3SiCl$.



Сложные эфиры. Моносахариды легко ацилируются ангидридами органических кислот, образуя сложные эфиры с участием всех гидроксильных групп. Например, при взаимодействии с

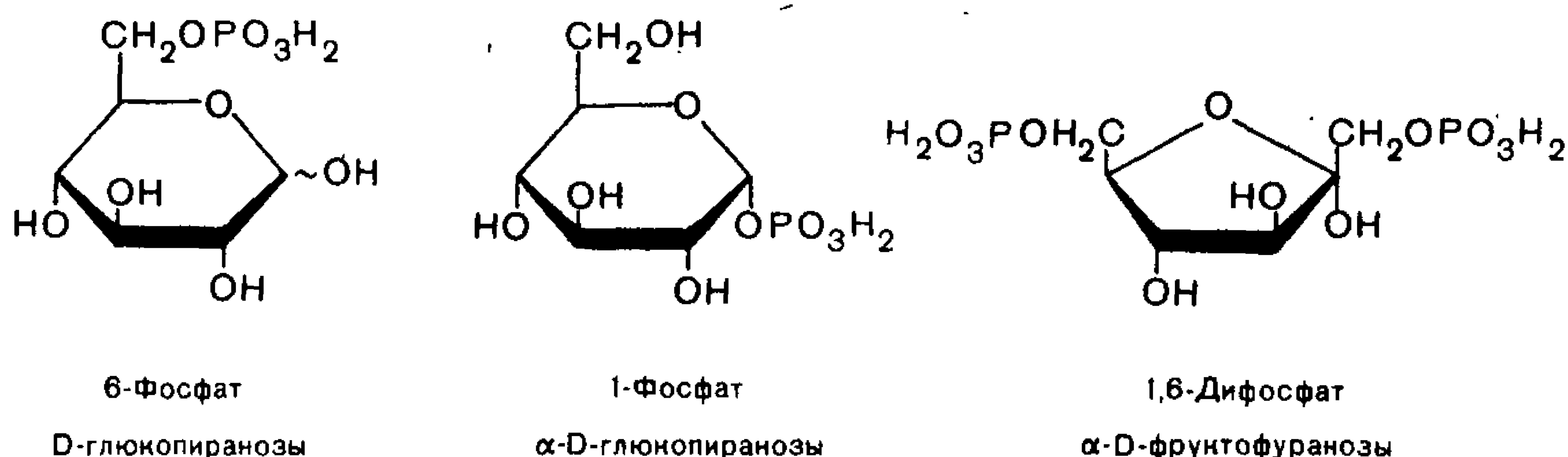
уксусным ангидридом получаются ацетильные производные моносахаридов. Сложные эфиры моносахаридов гидролизуются как в кислой, так и щелочной средах.



D-глюкопираноза

1,2,3,4,6-Пента-O-ацетил-D-глюкопираноза (пентаацетилглюкоза)

Большое значение имеют эфиры неорганических кислот, в частности эфиры фосфорной кислоты — ф о с ф а т ы. Они содержатся во всех растительных и животных организмах и представляют собой метаболически активные формы моносахаридов. К ним прежде всего относятся фосфаты D-глюкозы и D-фруктозы. 1-фосфат D-глюкозы получается при гидролизе гликогена (см. 12.3.1) с помощью фермента *фосфорилазы*; 6-фосфат глюкозы образуется на первой стадии гликолиза, т. е. катаболизма глюкозы в организме. Далее 6-фосфат глюкозы изомеризуется в 6-фосфат D-фруктозы, который фосфорилируется в свою очередь с помощью АТФ до 1,6-дифосфата D-фруктозы.



6-Фосфат D-глюкопиранозы

1-Фосфат α-D-глюкопиранозы

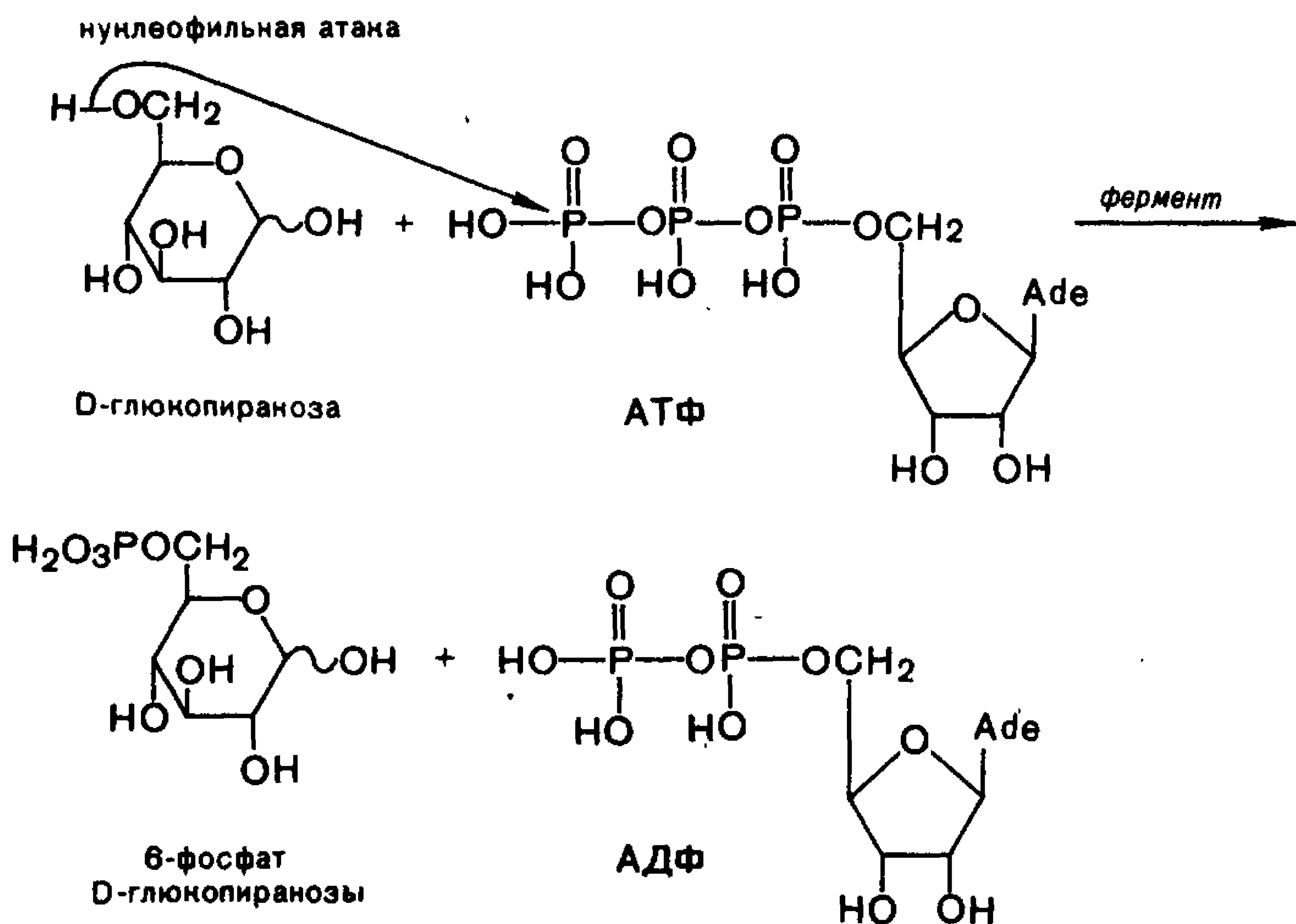
1,6-Дифосфат α-D-фруктофуранозы

Фосфаты D-рибозы и 2-дезокси-D-рибозы служат структурными элементами нуклеиновых кислот и ряда коферментов (см. главу 13).

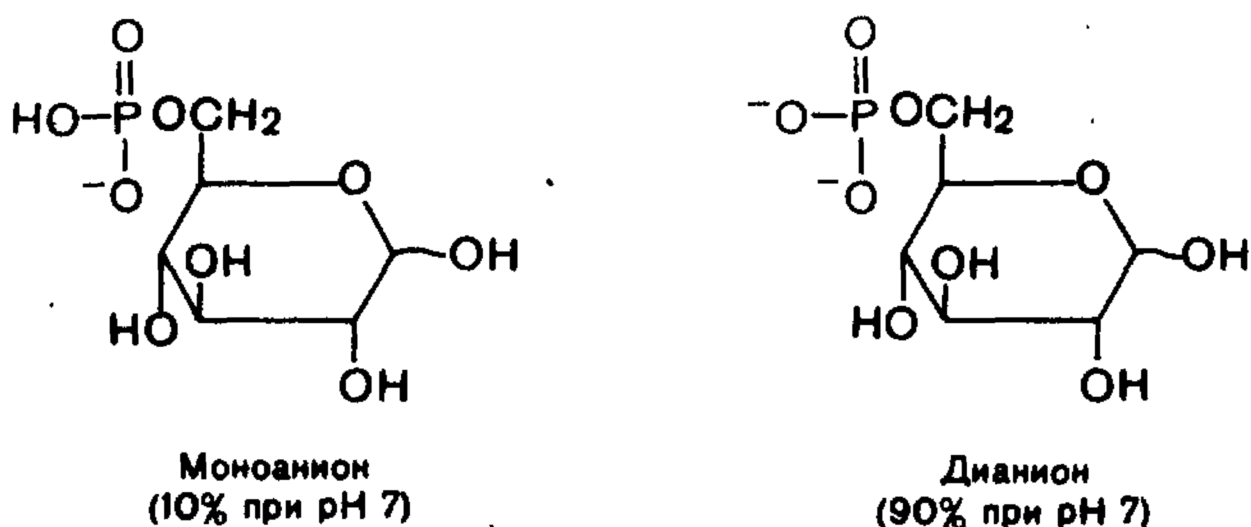
Эфиры серной кислоты — с у л ь ф а т ы — входят в состав полисахаридов соединительной ткани (см. 12.3.2).



Участие фосфатов моносахаридов в биохимических процессах. Один из важных метаболических процессов — гликолиз — начинается с реакции фосфорилирования глюкозы с помощью АТФ в присутствии фермента *глюкокиназы*, обеспечивающего избирательное взаимодействие с участием только первичноспиртовой группы. При этом происходит нуклеофильное замещение у атома фосфора с образованием хорошо уходящей группы, в роли которой выступает молекула АДФ.

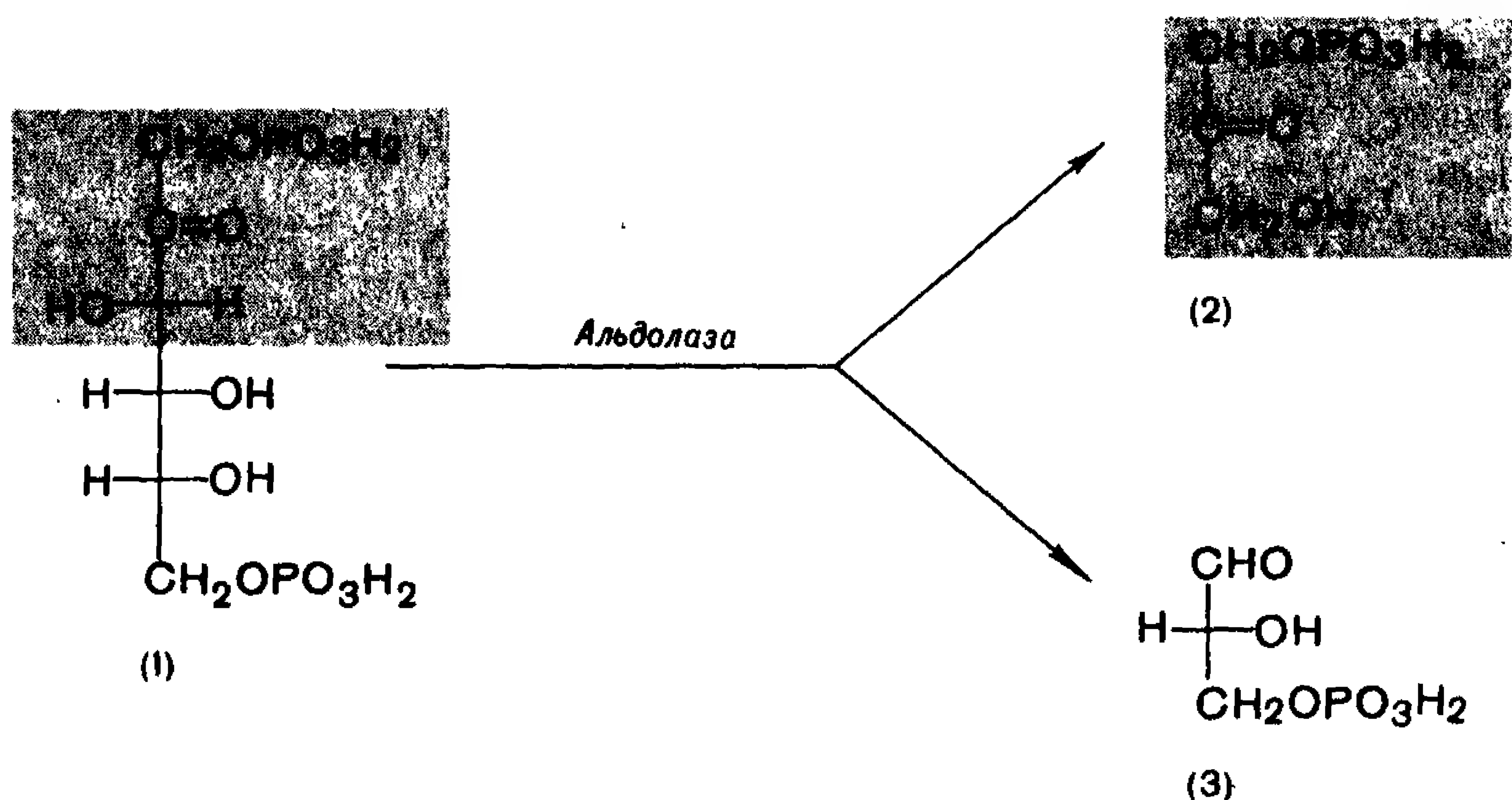


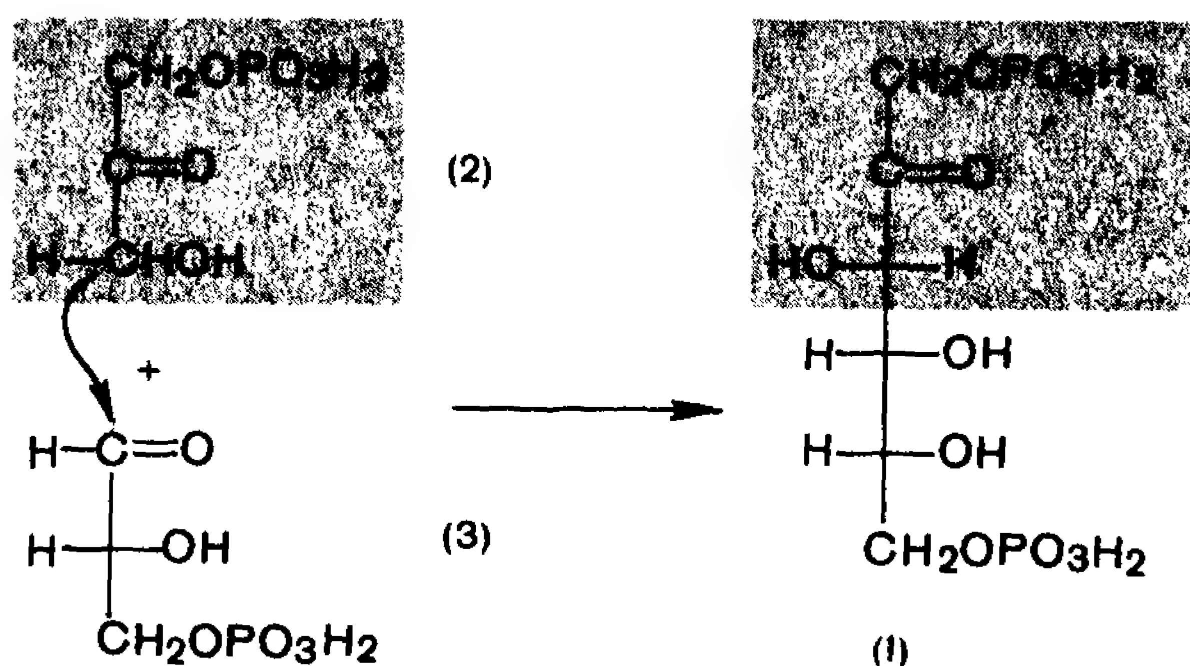
В приведенной выше полностью протонированной форме 6-фосфат D-глюкозы может существовать в средах с pH ниже 6 (его pK_{a_1} 0,94, pK_{a_2} 6,11). В организме, где в живых клетках поддерживается pH равным 7, 6-фосфат D-глюкопиранозы находится преимущественно в форме дианиона.



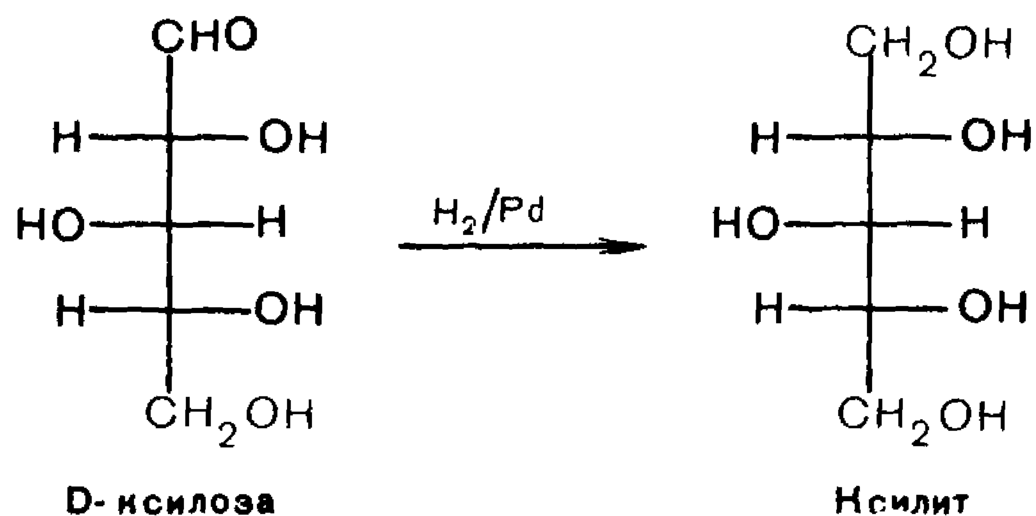
В животных организмах 1,6-дифосфат D-фруктозы (1) подвергается альдольному расщеплению, т. е. реакции, обратной альдольной конденсации. Расщепление происходит под действием фермента *альдолазы* и в результате образуются фосфаты двух триоз — фосфат дигидроксиацетона (2) и 3-фосфат D-глицеринового альдегида (3). Эти соединения вовлекаются в дальнейшие превращения.

Интересно, что в растениях 1,6-дифосфат фруктозы (1) образуется на одной из стадий фотосинтеза в результате реакции альдольной конденсации фосфата дигидроксиацетона (2) и 3-фосфата глицеринового альдегида (3).





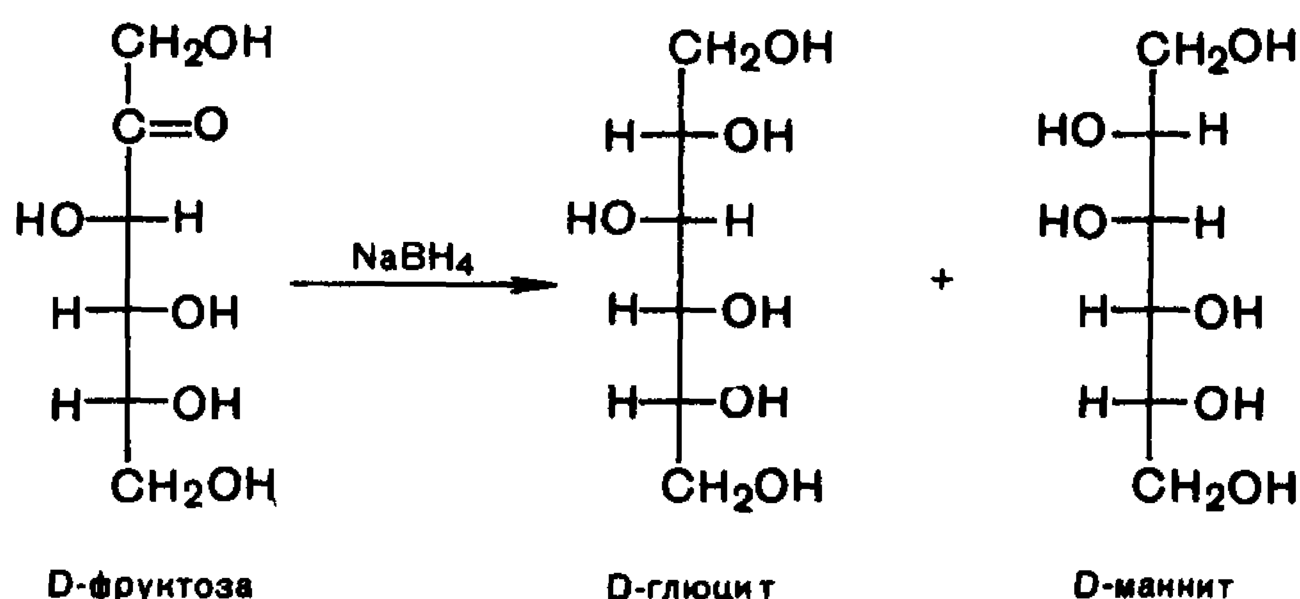
Восстановление. При восстановлении моносахаридов (их альдегидной или кетонной групп) образуются многоатомные спирты (полиолы), называемые альдитами. Эти кристаллические, легко растворимые в воде вещества обладают сладким вкусом и часто используются как заменители сахара при сахарном диабете (ксилит, сорбит).



Восстановление моносахаридов проводят водородом в присутствии металлических катализаторов (палладий, никель).

Шестиатомные спирты — глюцит (сорбит), дульцит и маннит — получаются при восстановлении соответственно глюкозы, галактозы и маннозы. Восстановление глюкозы в сорбит является одной из стадий промышленного синтеза аскорбиновой кислоты.

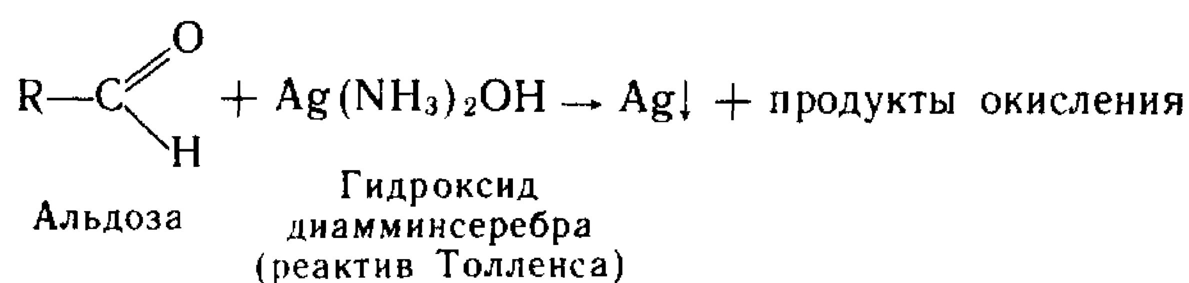
При восстановлении альдоз получается лишь один полиол, кетоз — смесь двух полиолов, например при восстановлении D-фруктозы борогидридом натрия $NaBH_4$ образуются D-глюцит (сорбит) и D-маннит.



Окисление. Реакции окисления используют в структурных исследованиях и биохимических анализах для обнаружения моносахаридов, в частности глюкозы, в биологических жидкостях (моча, кровь). В зависимости от условий окисления образуются различные продукты.

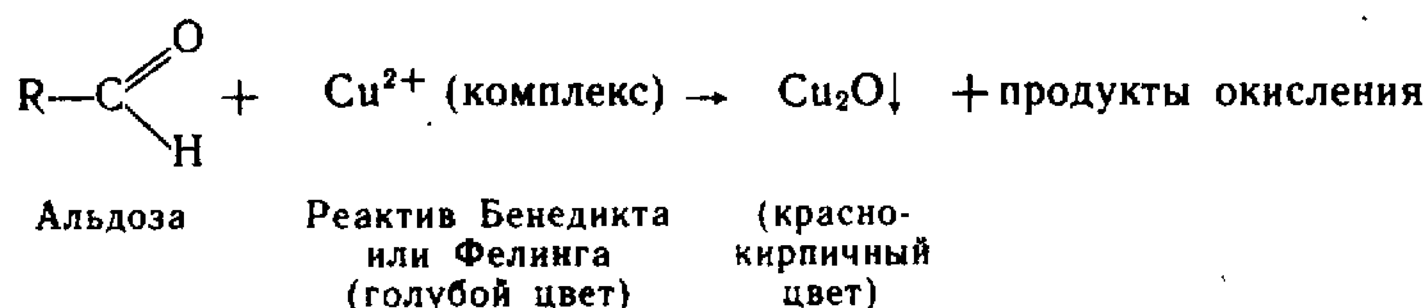
Окисление в щелочной среде. Альдозы в связи с наличием альдегидной группы способны восстанавливать в щелочной среде катионы металлов (серебра, меди). Такие реакции возможны за счет таутомерного перехода в альдегидную форму, например реакция серебряного зеркала с реактивом Толленса (см. 8.1). Кетозы тоже способны восстанавливать катионы металлов, так как они в щелочной среде изомеризуются в альдозы.

Моносахариды в щелочной среде неустойчивы, поэтому при их окислении получается смесь продуктов.



Моносахариды окисляются реактивом Бенедикта и реактивом Фелинга (фелингова жидкость), содержащими катионы меди (II). Различие между этими реактивами в том, что в фелинговой жидкости для стабилизации катионов меди (II) используют раствор калиево-натриевой соли винной кислоты (тартрат-ионы)

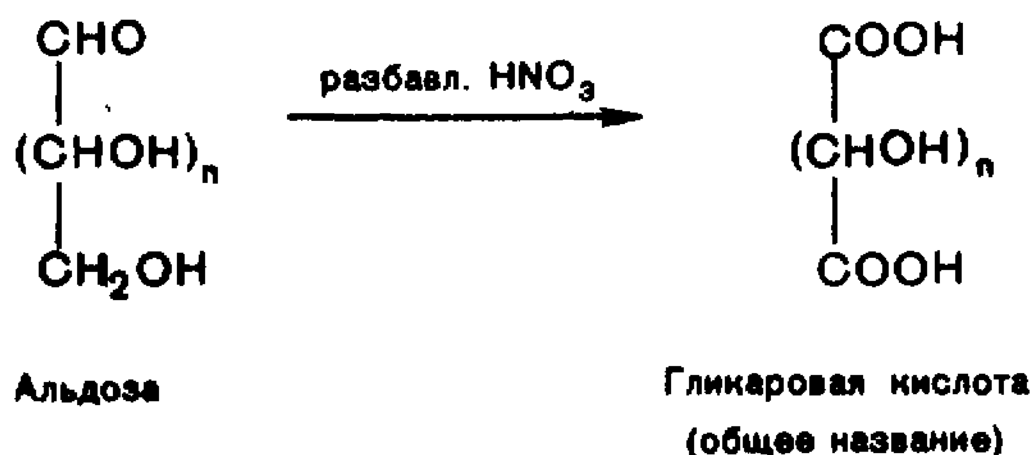
(см. 9.3.6), а в реактиве Бенедикта — соли лимонной кислоты (цитрат-ионы) (см. 9.3.6). Принцип действия реактивов одинаков и основан на восстановлении двухвалентной меди до одновалентной с осаждением оксида меди (I) Cu_2O (красно-кирпичный цвет).

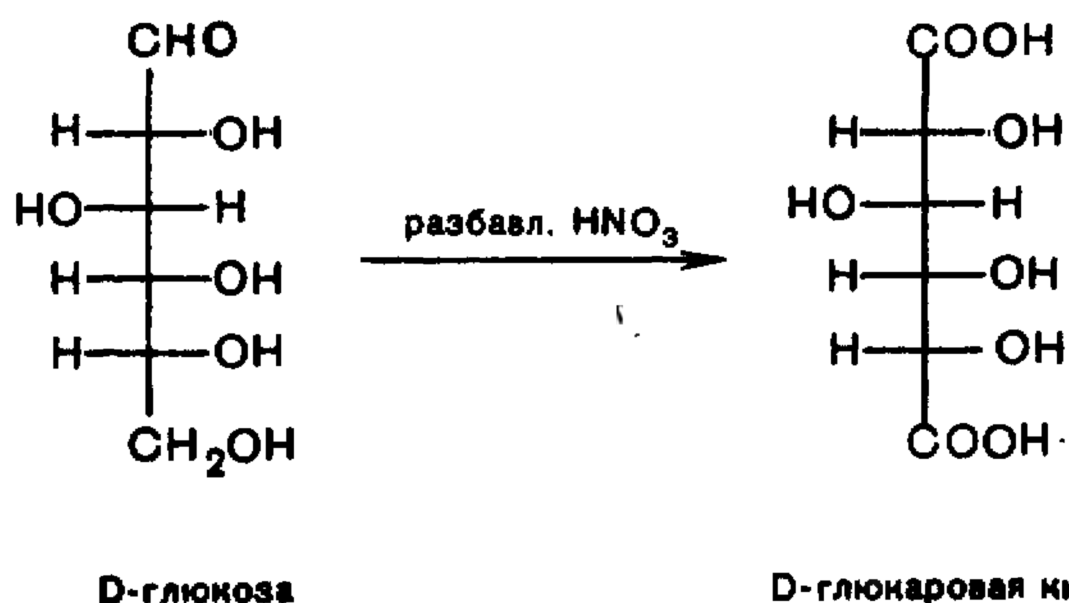


Реактивы Толленса, Бенедикта или Фелинга используются как качественные тесты для обнаружения альдоз и кетоз. Моносахариды и их производные (как и любые углеводы вообще), вступающие в реакции с этими реактивами, называют *восстанавливающими*. Гликозиды не проявляют восстановительной способности и не дают положительной пробы с этими реактивами.

Окисление в нейтральной и кислой средах. Окисление альдоз без деструкции (разрушения) углеродного скелета проводят в нейтральной или кислой среде и получают различные кислоты.

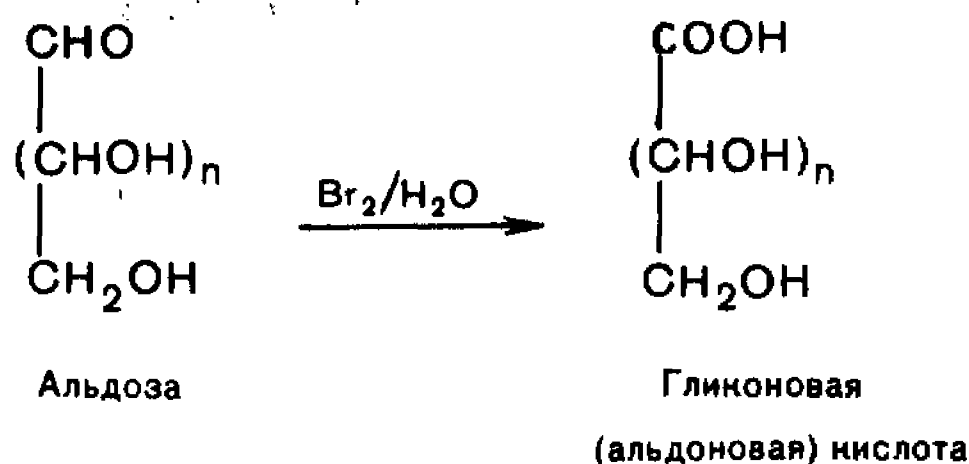
С помощью сильного окислителя — разбавленной азотной кислоты — концевые группы альдоз (альдегидная и первичноспиртовая) одновременно окисляются в карбоксильные группы, образуя гликаровые кислоты (называемые также сахарными).



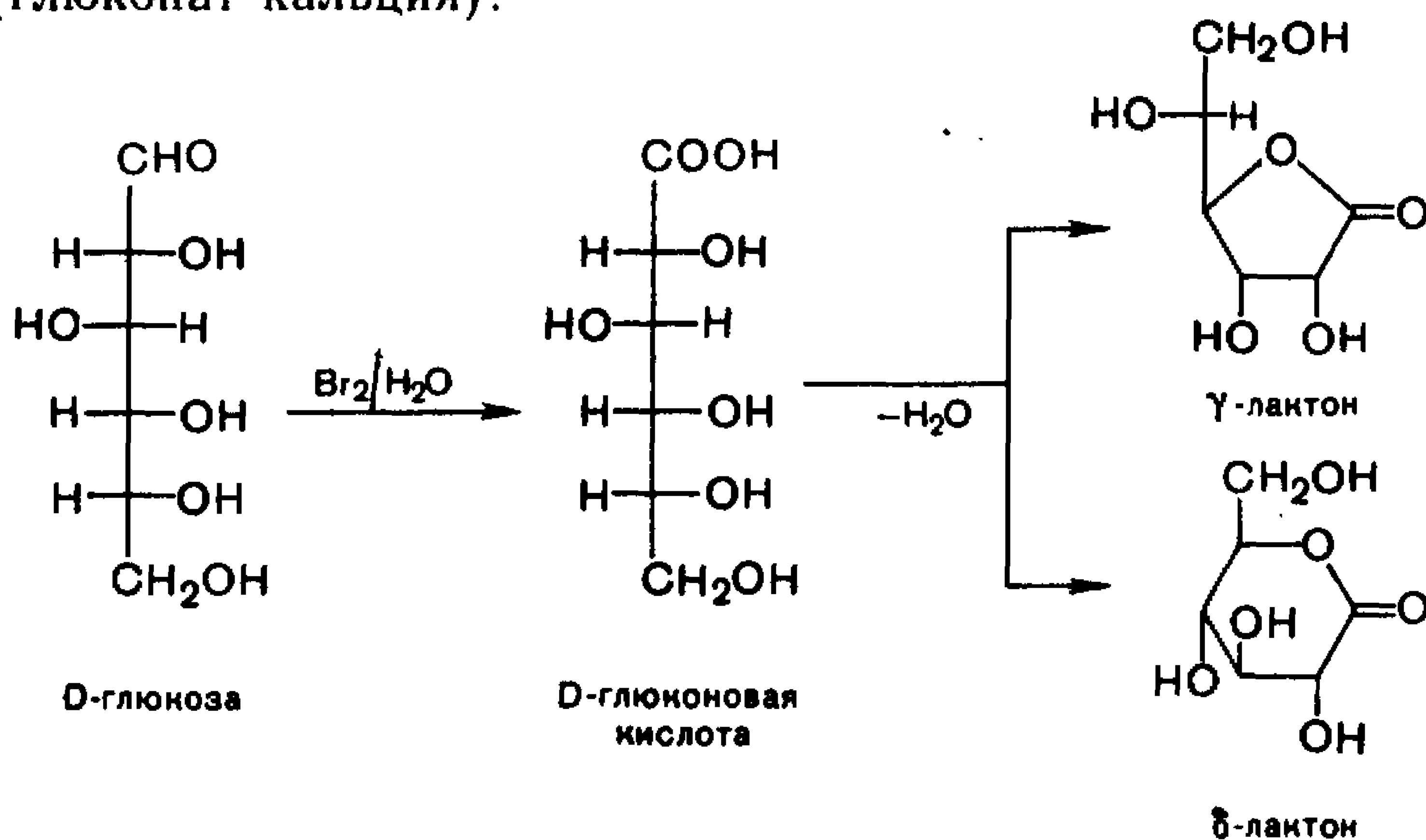


Получающаяся из D-галактозы галактаровая (слизевая) кислота трудно растворима в воде, что используется для обнаружения галактозы методом окисления ее азотной кислотой.

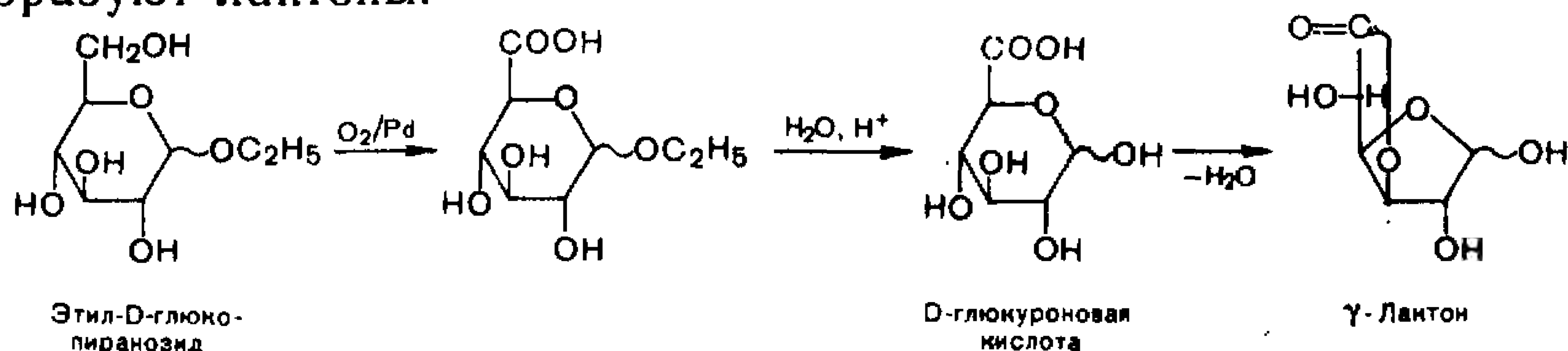
Мягкими окислителями (бромная вода) можно окислить альдегидную группу в карбоксильную, не затрагивая других групп. При этом получаются гликоновые (альдоновые) кислоты.



Альдоновые кислоты, являясь гидроксикислотами, выделяются в виде γ- или δ-лактонов (см. 9.2.3). При окислении D-глюкозы бромной водой с высоким выходом получается D-глюконовая кислота, легко отщепляющая молекулу воды с образованием лактонов. В медицине используется кальциевая соль этой кислоты (глюконат кальция).

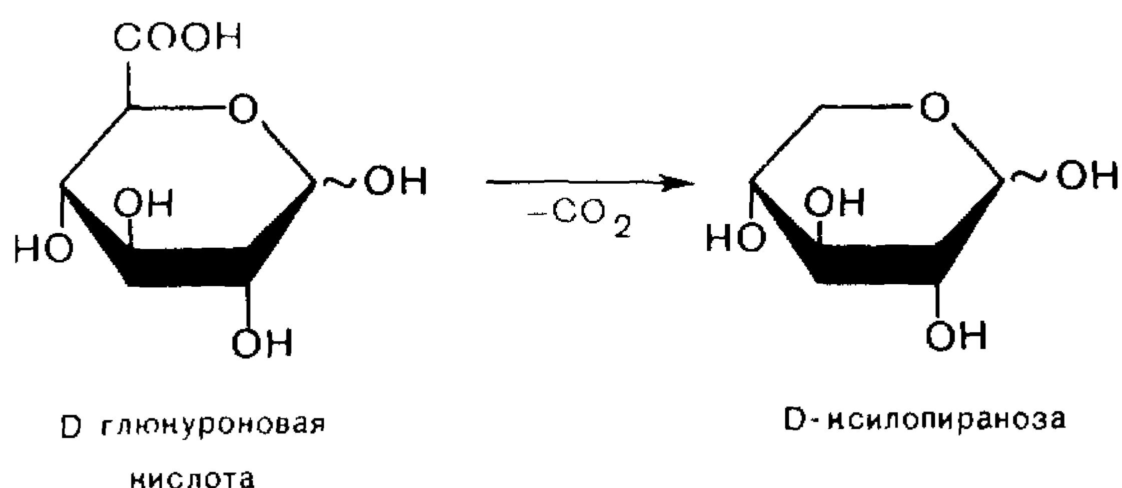


При окислении первичноспиртовой группы без затрагивания весьма склонной к окислению альдегидной группы получаются гликуроновые (уроновые) кислоты, синтез которых представляет собой сложную задачу. Обычно окислению подвергают моносахарид с защищенной альдегидной группой, например в виде гликозида. Уроновые кислоты, как и альдоновые, легко образуют лактоны.



Уроновые кислоты при нагревании их солей с металлами (никель, магний) подвергаются декарбоксилированию. При этом

из гексуроновых кислот образуются пентозы. В организме за счет ферментативной реакции декарбоксилирования D-глюкуроновой кислоты получается D-ксилоза.



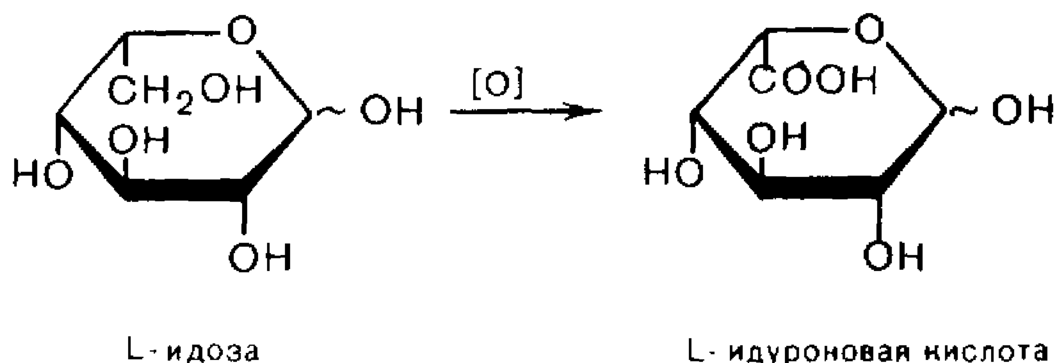
D глюкуроновая кислота

D-ксилопираноза

Приведенная реакция демонстрирует генетическую связь пентоз с гексозами, являющимися продуктами фотосинтеза.



Уроновые кислоты — компоненты растительных и бактериальных полисахаридов. Пектиновые вещества плодов и ягод представляют собой продукты поликонденсации D-галактуроновой кислоты (см. 12.3.1); D-глюкуроновая и L-идуроновая кислоты являются структурными единицами гепарина (см. 12.3.2).

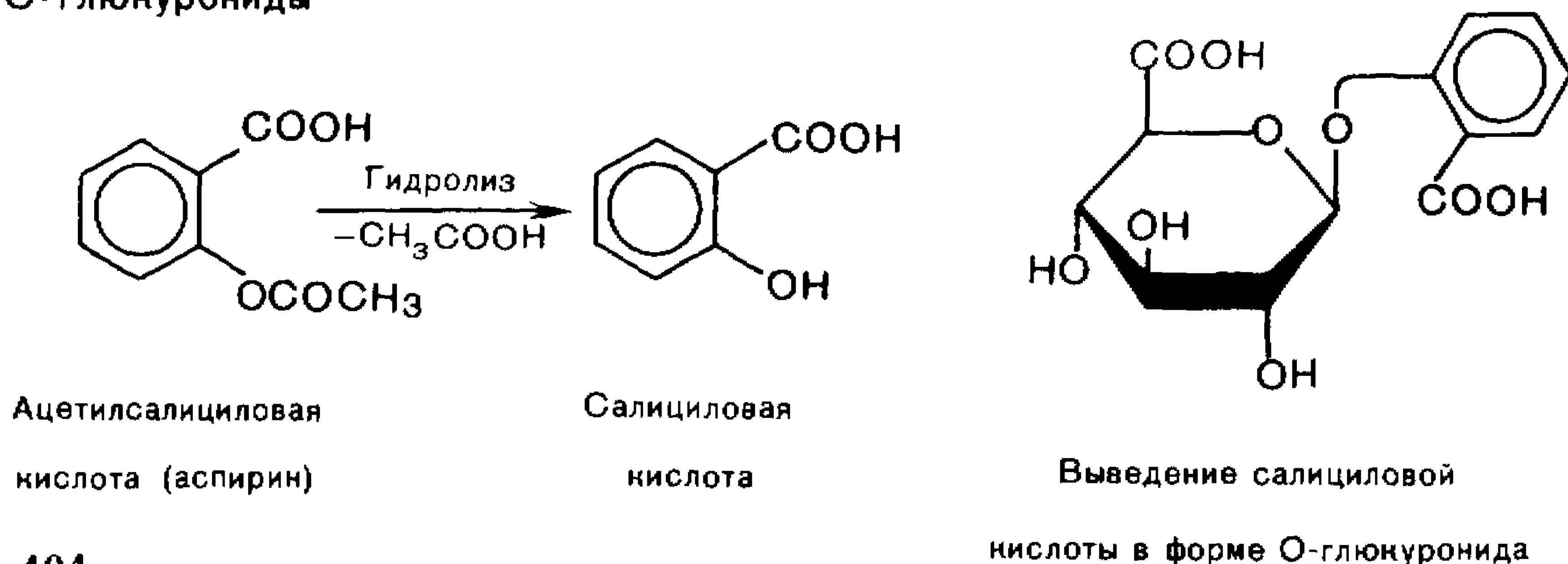


L-идоза

L-идуроновая кислота

Уроновые кислоты выполняют в организме важную функцию: они образуют с лекарственными веществами, их метаболитами, токсичными веществами водорастворимые гликозиды и выводят их из организма с мочой. Образование гликозидов глюкуроновой кислоты — глюкуронидов — является частным случаем биосинтетического процесса *конъюгации*, т. е. процесса взаимодействия лекарственных веществ или их метаболитов с биогенными веществами.

О-глюкурониды

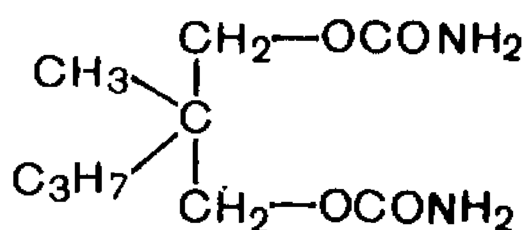


Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

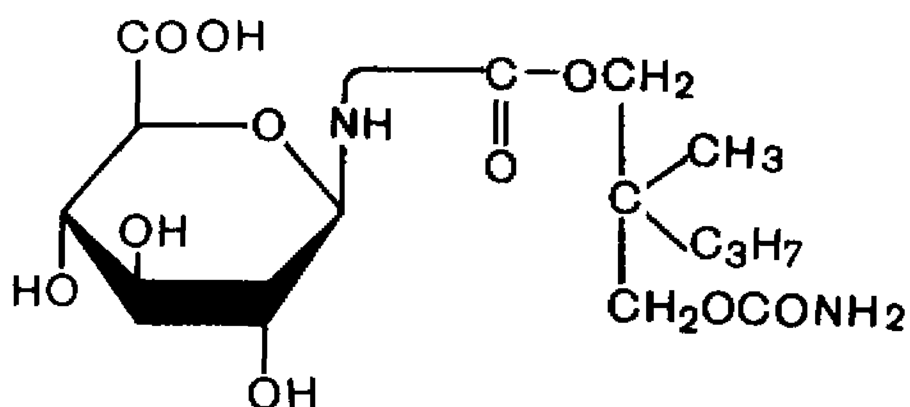
Салициловая кислота

Выведение салициловой кислоты в форме О-глюкуронида

N-глюкурониды

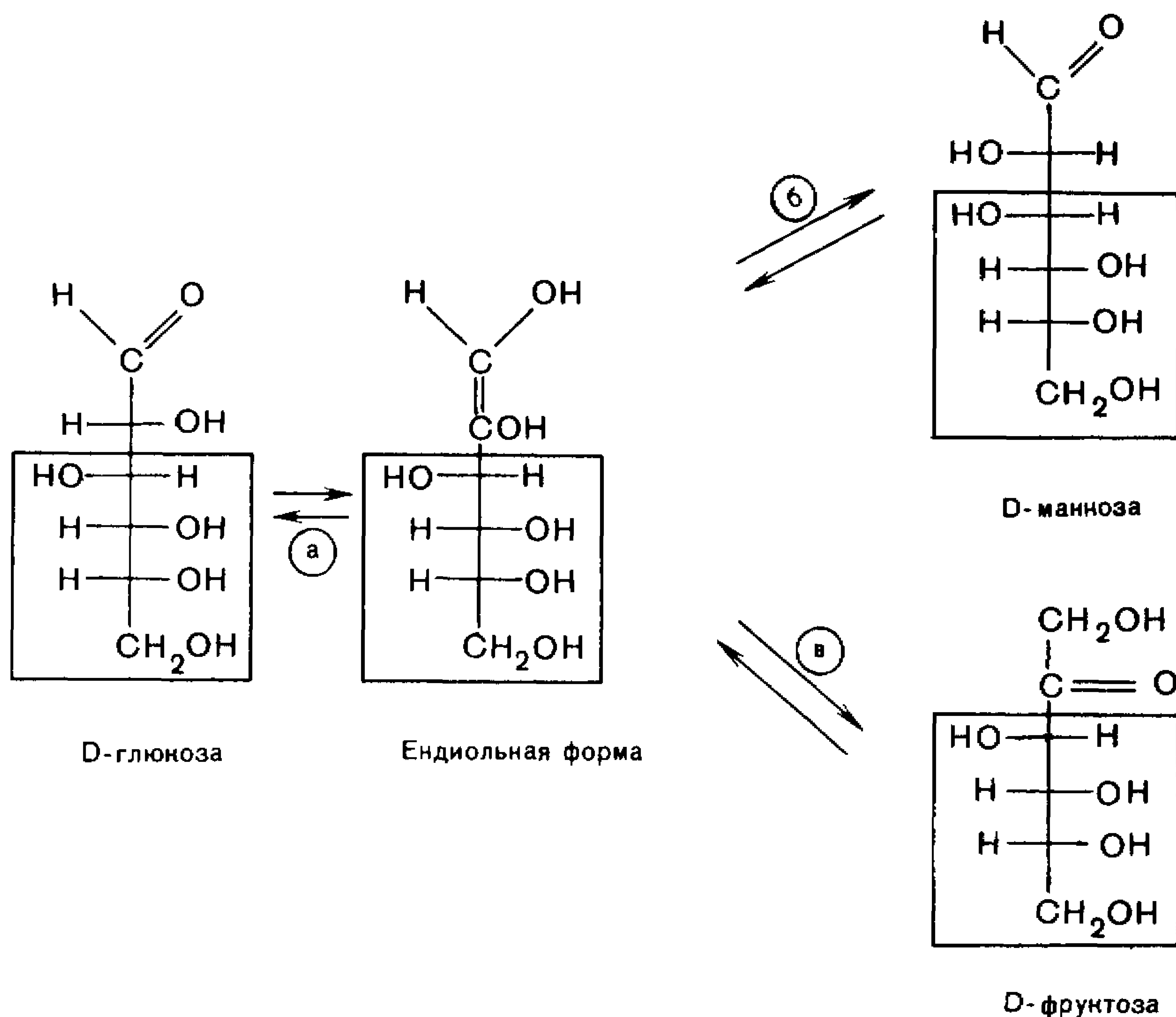


Мепротан (транквилизатор)

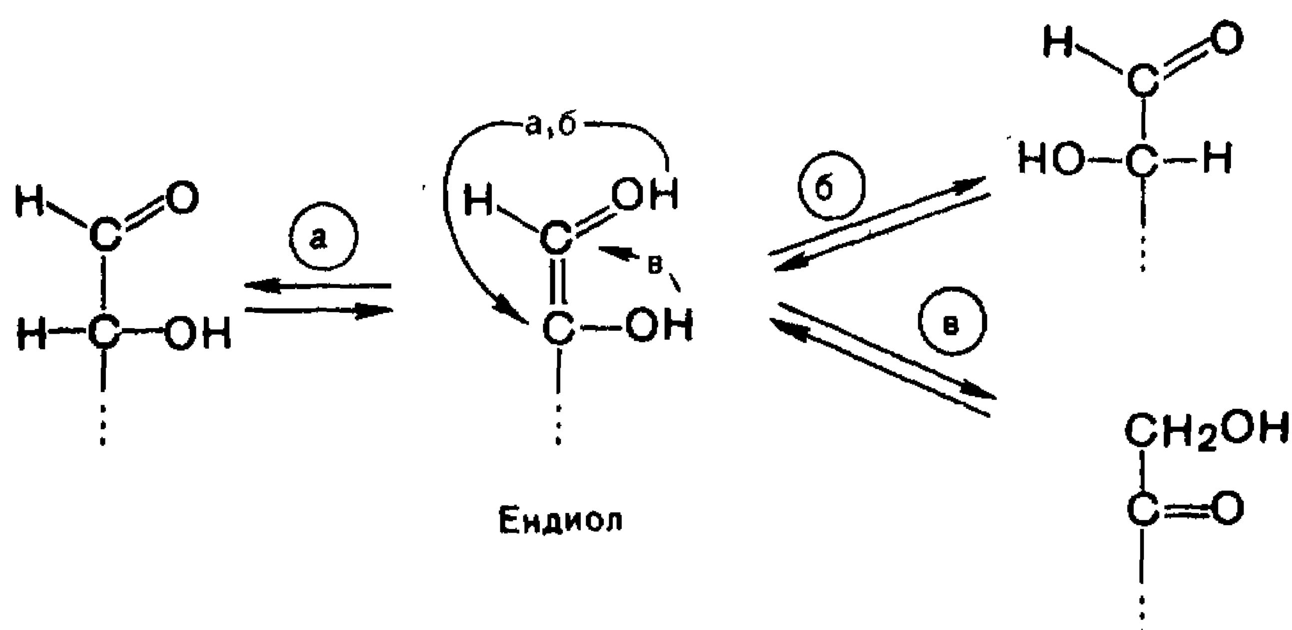


Выведение мепротана в форме N-глюкуронида

Взаимные превращения альдоз и кетоз. В разбавленных растворах щелочей при комнатной температуре происходит изомеризация моносахаридов, т. е. получение из одного моносахарида равновесной смеси моносахаридов, различающихся конфигурациями атомов С-1 и С-2. Так, водный раствор D-глюкозы после добавления к нему известковой воды через 5 сут имеет состав: D-глюкозы — 63,5 %, D-маннозы — 2,5 % и D-фруктозы — 31 %.



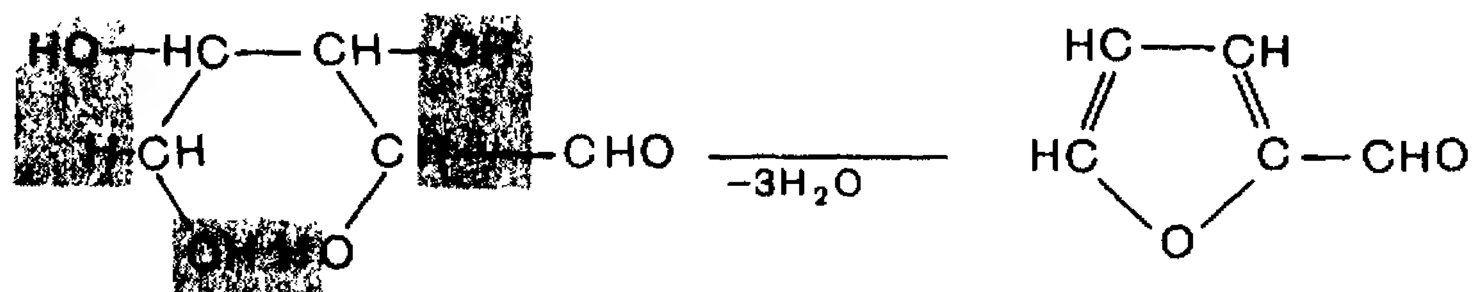
В слабощелочной среде катализируется кето-енольное превращение D-глюкозы в ендиольную форму: атом водорода при С-2 обладает повышенной подвижностью за счет соседства с двумя электроноакцепторными группами — альдегидной и гидроксильной. При обратном переходе ендиольной формы в кетоформу в соответствии с тремя вариантами такого перехода образуется смесь альдоз (а, б) и кетозы (в).



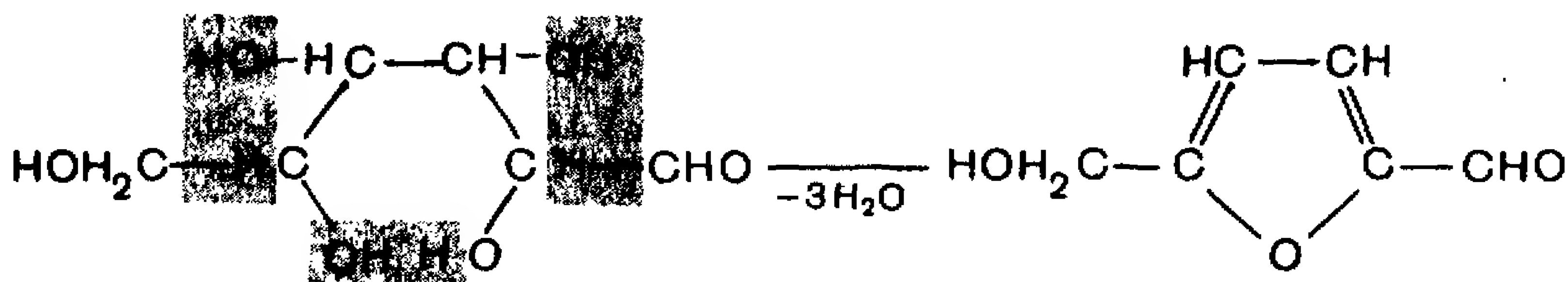
Способностью альдоз и кетоз к взаимному переходу друг в друга в слабощелочной среде объясняются некоторые необычные свойства фруктозы, в частности способность к положительным пробам с реактивом Толленса и фелинговой жидкостью.

Превращение 6-фосфата D-глюкопиранозы в 6-фосфат D-фруктозы протекает в организме под действием фермента *фосфоглюкоизомеразы* и является одной из стадий катаболизма глюкозы.

Дегидратация. При нагревании с минеральными кислотами, например хлороводородной кислотой, происходит дегидратация моносахаридов (отщепление трех молекул воды). Альдопентозы при этом образуют ф у р ф у р о л; альдо- и кетогексозы — 5-г и д р о к с и м е т и л ф у р ф у р о л.



Альдопентоза Фурфурол



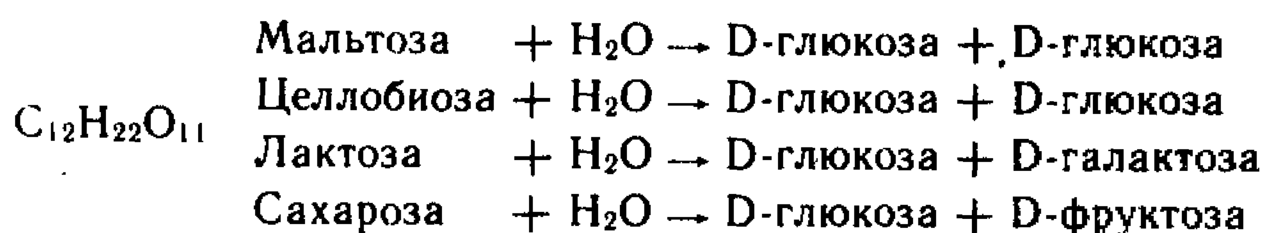
Альдогексоза 5-Гидроксиметилфурфурол

Фурфурол и 5-гидроксиметилфурфурол способны вступать в реакции конденсации с фенолами (α-нафтол, резорцин, флороглюцин) и ароматическими аминами (анилин, дифениламин) с образованием окрашенных продуктов. Фурфурол дает красное окрашивание с анилином (качественная реакция на пентозы); 5-гидроксиметилфурфурол — красное окрашивание с резорцином (реакция Селиванова на фруктозу).

Некоторые цветные качественные реакции используются в количественном анализе, а также хроматографии для обнаружения моносахаридов.

12.2. ДИСАХАРИДЫ

Природные дисахариды (биозы) состоят из двух одинаковых или разных моносахаридных остатков и представляют собой О-гликозиды (полные ацетали), в которых один из моносахаридных остатков выполняет роль агликона. С ацетальной природой связана способность дисахаридов гидролизоваться в кислой (но не в щелочной) среде с образованием моносахаридов.



$C_{12}H_{22}O_{11}$

Мальтоза + H_2O → D-глюкоза + D-глюкоза
Целлобиоза + H_2O → D-глюкоза + D-глюкоза
Лактоза + H_2O → D-глюкоза + D-галактоза
Сахароза + H_2O → D-глюкоза + D-фруктоза

Существуют два типа связывания моносахаридных остатков: 1) за счет полуацетальной (гликозидной) ОН-группы одного и любой спиртовой ОН-группы другого моносахарида (группа восстанавливающих дисахаридов); 2) с использованием полуацетальных (гликозидных) ОН-групп обоих моносахаридов (группа невосстанавливающих дисахаридов).

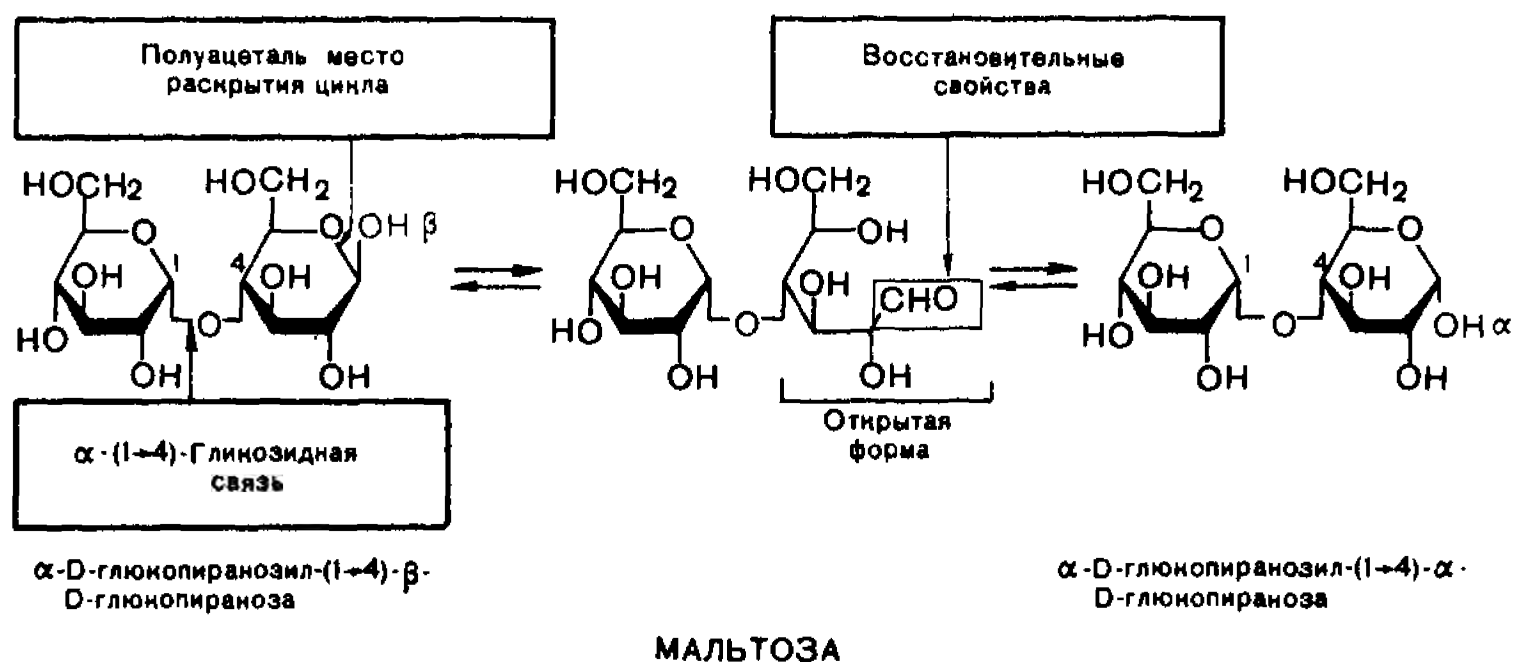
Дисахариды вступают во многие реакции, характерные для моносахаридов, например образуют простые и сложные эфиры, окисляются в гликобионовые кислоты и др.

Восстанавливающие дисахариды. В этих дисахаридах один из моносахаридных остатков участвует в образовании гликозидной связи за счет гидроксильной группы чаще всего при С-4 или С-6, реже при С-3. В дисахариде имеется свободная полуацетальная гидроксильная группа, вследствие чего сохраняется способность к раскрытию цикла. Возможностью осуществления цикло-оксо-таутомерии обусловлены восстановительные свойства таких дисахаридов и мутаротация их свежеприготовленных растворов. Представителями восстанавливающих дисахаридов являются мальтоза, целлобиоза, лактоза.

М а л ь т о з а, солодовый сахар (от лат. maltum — солод) — основной продукт расщепления крахмала под действием фермента *β-амилазы*, выделяемого слюнной железой, а также содержащегося в солоде, т. е. проросших, а затем высушенных и измельченных зернах хлебных злаков. Мальтоза имеет в 3 раза менее сладкий вкус, чем сахароза.

В мальтозе остатки двух молекул D-глюкопиранозы связаны (1→4)-гликозидной связью. Аномерный атом углерода, участвующий в образовании этой связи, имеет α-конфигурацию, а аномер-

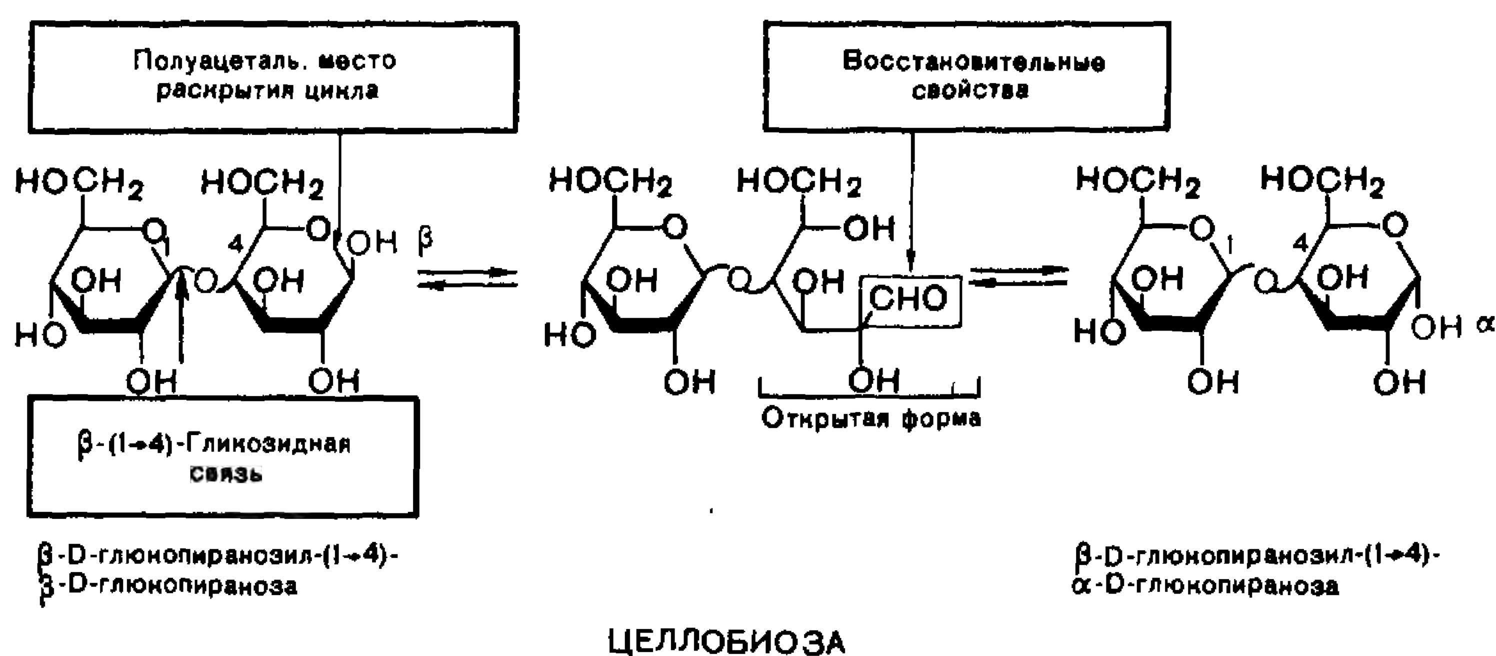
ный атом с полуацетальной гидроксильной группой может иметь как α- (α-мальтоза), так и β-конфигурации (β-мальтоза). Молекула глюкозы, поставляющая для связи полуацетальную гидроксильную группу, рассматривается как заместитель при С-4 второй молекулы глюкозы. В названии дисахарида «первая» молекула приобретает суффикс **-озил**, а у «второй» сохраняется суффикс **-оза**. Кроме того, в полном названии указываются конфигурации обоих аномерных атомов углерода.



МАЛЬТОЗА

Мальтоза восстанавливает реактив Фелинга, растворы ее мутаротируют.

Целлобиоза получается при неполном гидролизе полисахарида целлюлозы. Целлобиоза, как и мальтоза, состоит из двух D-глюкопиранозильных остатков, связанных (1→4)-гликозидной связью. Отличие состоит в том, что аномерный атом углерода, участвующий в образовании гликозидной связи, имеет β-конфигурацию. Растворы целлобиозы мутаротируют.

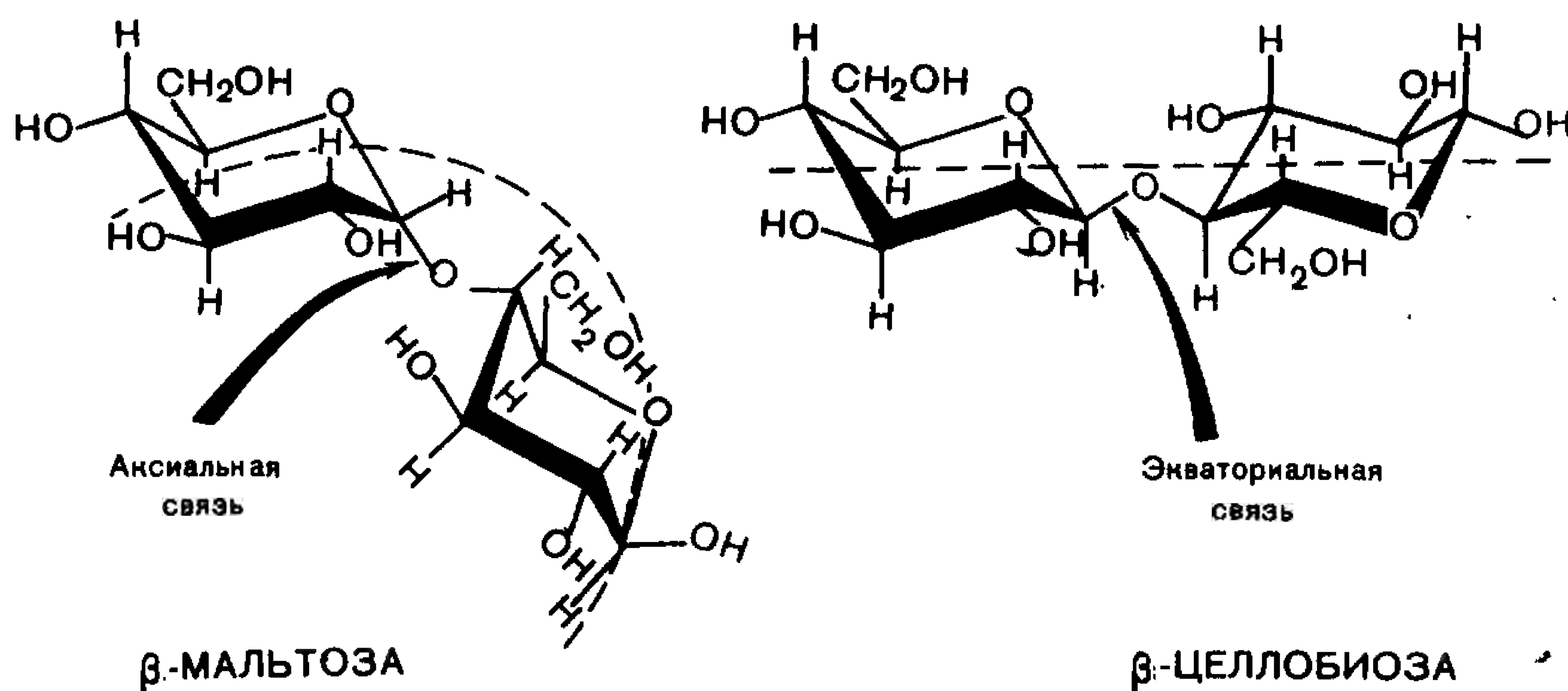


ЦЕЛЛОБИОЗА

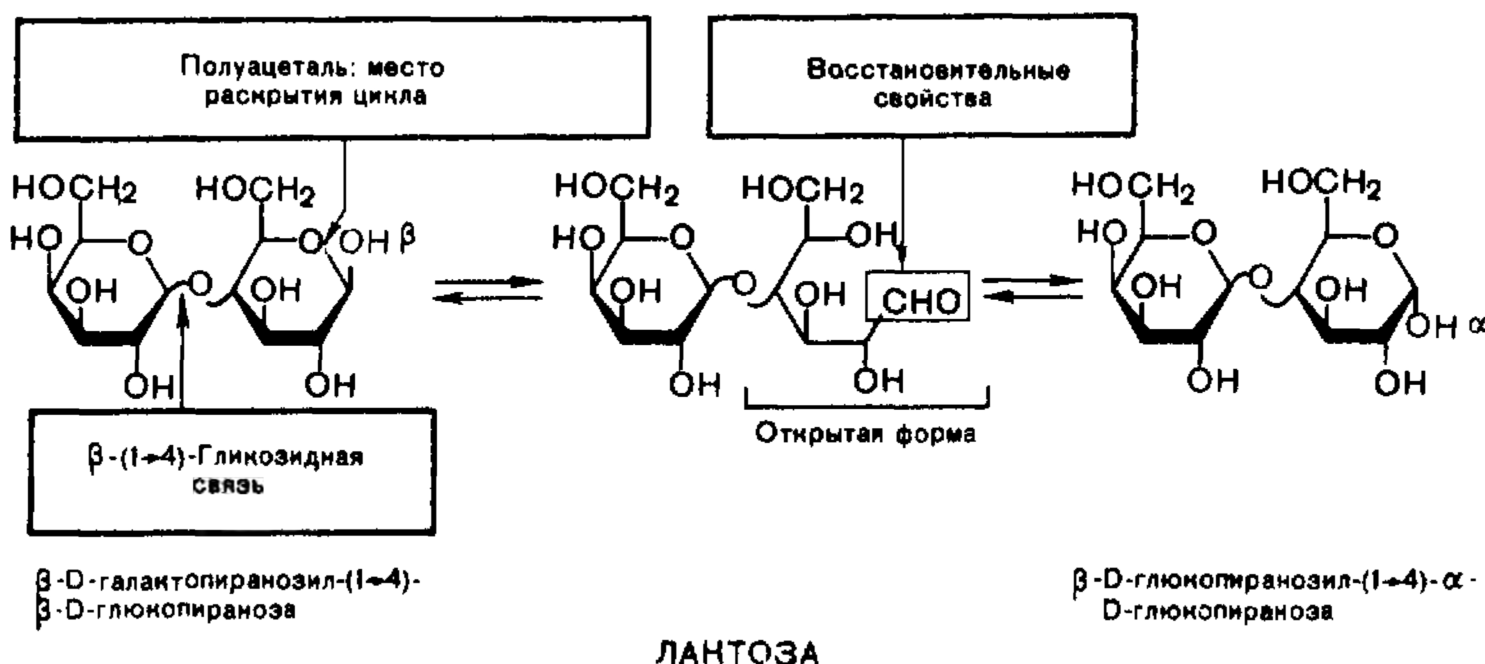
В организме человека мальтоза расщепляется ферментом *α-глюкозидазой* (*мальтазой*), который не активен по отношению к целлобиозе. Целлобиоза расщепляется ферментом *β-глюкозидазой*, который в человеческом организме отсутствует. Поэтому целлобиоза и соответствующий полисахарид целлюлоза не могут перерабатываться и служить источниками питания для человека. В то

же время жвачные животные могут питаться целлюлозой (клетчаткой) трав, поскольку находящиеся в их пищеварительном тракте бактерии обладают β-*глюкозидазой*.

Конфигурационное различие между мальтозой и целлобиозой влечет за собой и конформационное отличие: α-гликозидная связь в мальтозе расположена аксиально, а β-гликозидная связь в целлобиозе — экваториально. Конформационное состояние дисахаридов служит первопричиной линейного строения целлюлозы, в состав которой входит целлобиоза, и клубкообразного строения амилозы (крахмал), построенной из мальтозных единиц.



Л а к т о з а (молочный сахар) содержится в молоке (4—5 %) и получается в сыроваренной промышленности из молочной сыворотки после отделения творога. Лактоза построена из остатков D-галактопиранозы и D-глюкопиранозы, связанных (1→4)-гликозидной связью. Участвующий в образовании этой связи аномерный атом углерода D-галактопиранозы имеет β-конфигурацию. Аномерный атом глюкопиранозного фрагмента может иметь как α- (α-лактоза), так и β-конфигурации (β-лактоза).

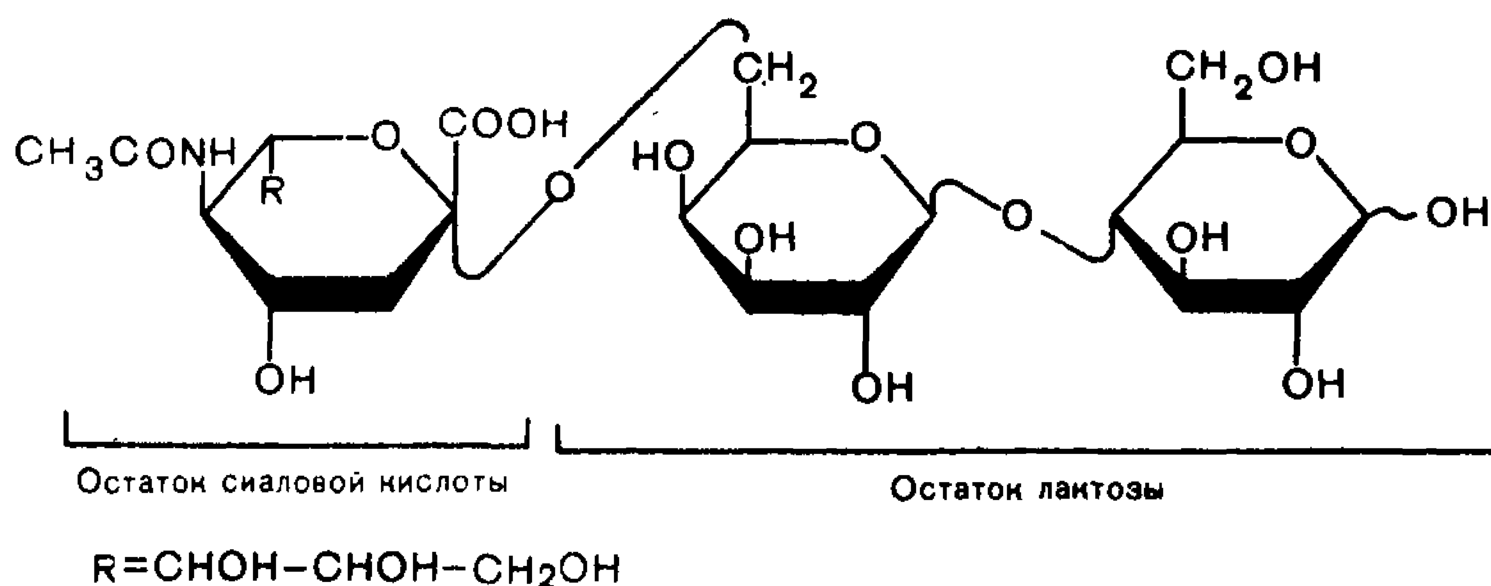


Растворы лактозы мутаротируют и дают положительные пробы с реактивами Толленса или Фелинга.

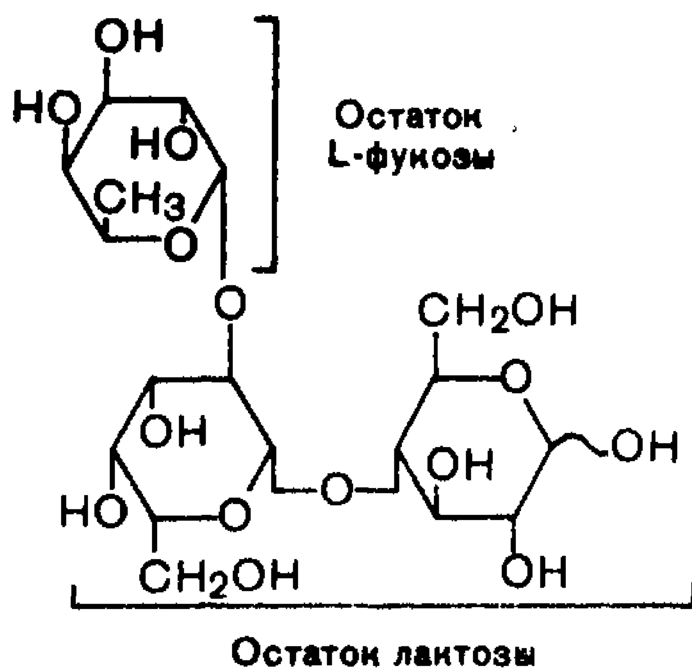


Медико-биологическое значение лактозы. Лактоза применяется в фармацевтической практике при изготовлении порошков и таблеток, так как она менее гигроскопична, чем сахар, а также как питательное средство для грудных детей. Лактоза имеет в 4—5 раз менее сладкий вкус, чем сахароза.

Содержание лактозы в женском молоке достигает 8 %. Из женского молока выделено более 10 олигосахаридов, структурным фрагментом которых служит лактоза. Эти олигосахариды делят на две группы. К первой принадлежат три-, тетра- и пентасахариды, соединенные с остатком сиаловой кислоты. Как показано ниже на простейшем примере, остаток сиаловой кислоты присоединен к лактозе в положении 6 галактозного остатка.



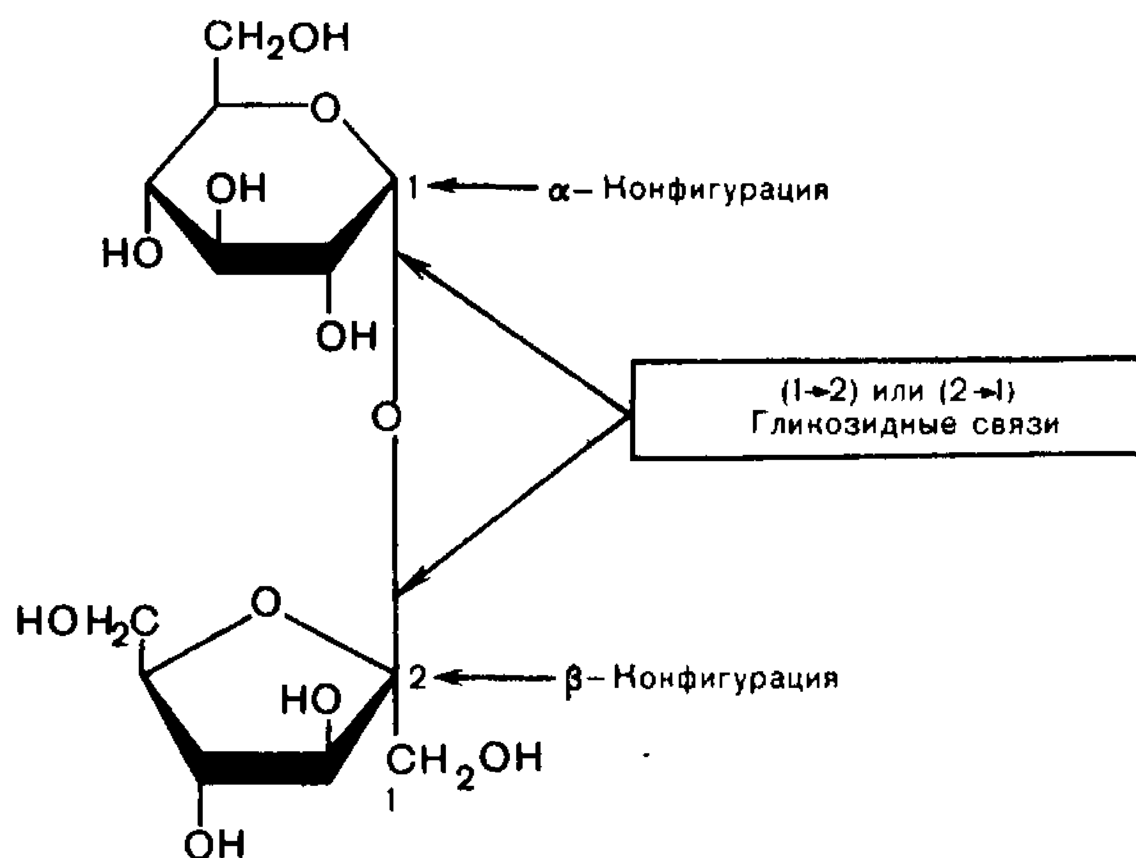
Ко второй группе относят олигосахариды, содержащие остаток фукозы, присоединенный к лактозе. Простейшим примером служит трисахарид, в котором остаток L-фукозы в α-форме образует гликозидную связь с гидроксильной группой во 2-м положении галактозного остатка лактозы.



Эти олигосахариды имеют большое значение для формирования кишечной флоры новорожденных. Некоторые из них подав-

ляют рост кишечных болезнетворных бактерий. С их действием связывают целебные свойства грудного молока. Сиалосодержащие олигосахариды активны против столбняка и холеры.

Невосстанавливающие дисахариды. Наибольшее значение из дисахаридов данной группы имеет сахароза. Она содержится в сахарном тростнике, сахарной свекле (до 28 % от сухого вещества), соках растений и плодах. В состав сахарозы входят D-глюкоза в пиранозной и D-фруктоза в фуранозной формах. Гликозидная связь между ними образуется за счет гидроксильных групп при аномерных атомах углерода. В сахарозе отсутствуют свободные полуацетальные гидроксильные группы, поэтому она не способна к цикло-оксо-таутомерии и растворы ее не мутаротируют, следствием чего является отсутствие восстановительной способности.



α-D-глюкопиранозил-(1→2)-β-D- фруктофуранозид

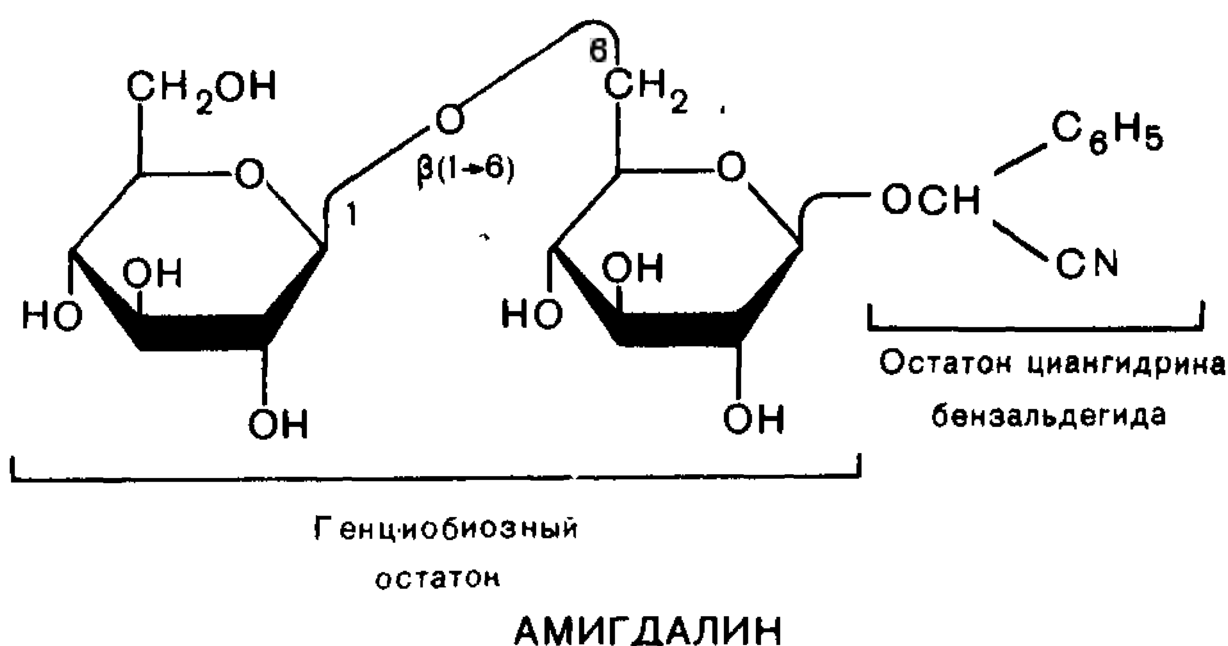
САХАРОЗА

В невосстанавливающих дисахаридах «вторая» молекула моносахарида в названии получает характерный для гликозидов суффикс **-озид**, например «фруктофуранозид» в сахарозе. В этом случае в роли «второго» моносахарида может фигурировать и остаток D-глюкопиранозы. Тогда сахароза будет называться β-D-фруктофуранозил-(2→1)-α-D-глюкопиранозидом.



Биозные фрагменты природных гликозидов. В природных гликозидах часто встречается остаток г е н ц и о б и о з ы, состоящий из двух D-глюкопиранозных звеньев, связанных β(1→6)-связью. Примером служит

амигдалин, принадлежащий к группе цианогенных гликозидов растительного происхождения, содержащих в связанной форме циановодородную кислоту. Агликоном амигдалина является гидроксинитрил бензальдегида. Под действием фермента *β-гликозидазы* амигдалин гидролизуется с выделением циановодородной кислоты, чем объясняется его отравляющее действие.



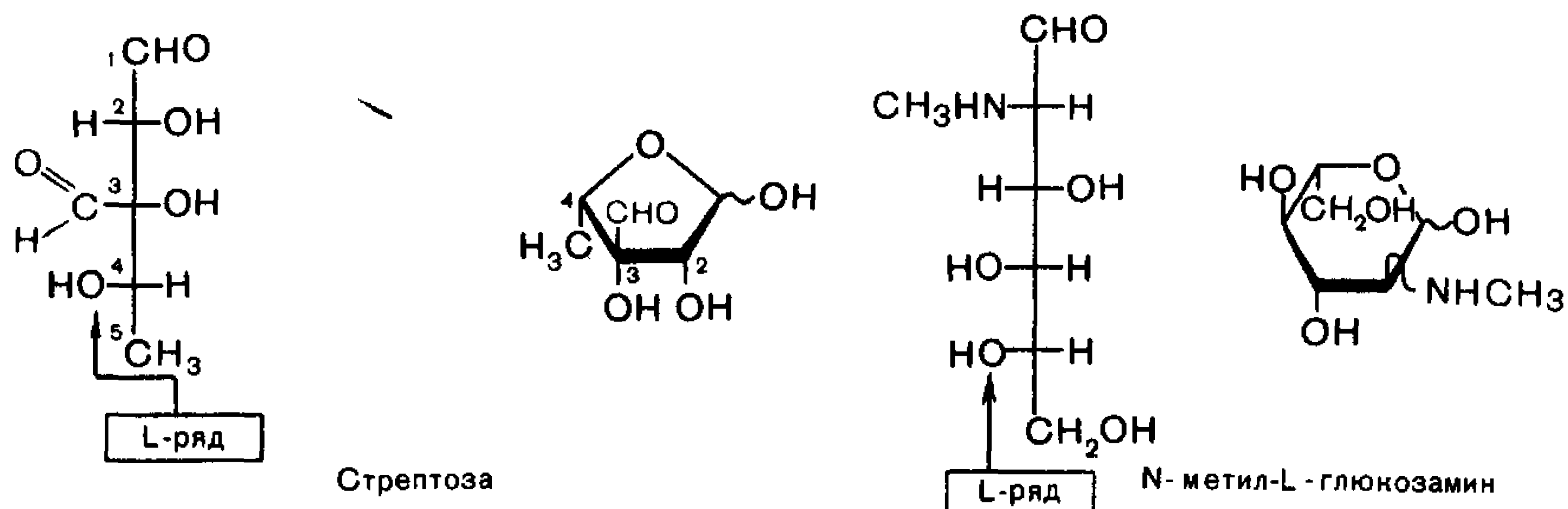
АМИГДАЛИН

Цианогенные гликозиды содержатся в плодах косточковых (миндаль, абрикосы, персики, вишня). Амигдалин был выделен из горького миндаля, содержится также в ядрышках абрикосовых косточек (в 100 г ядрышек — около 1 г амигдалина, что составляет смертельную дозу).

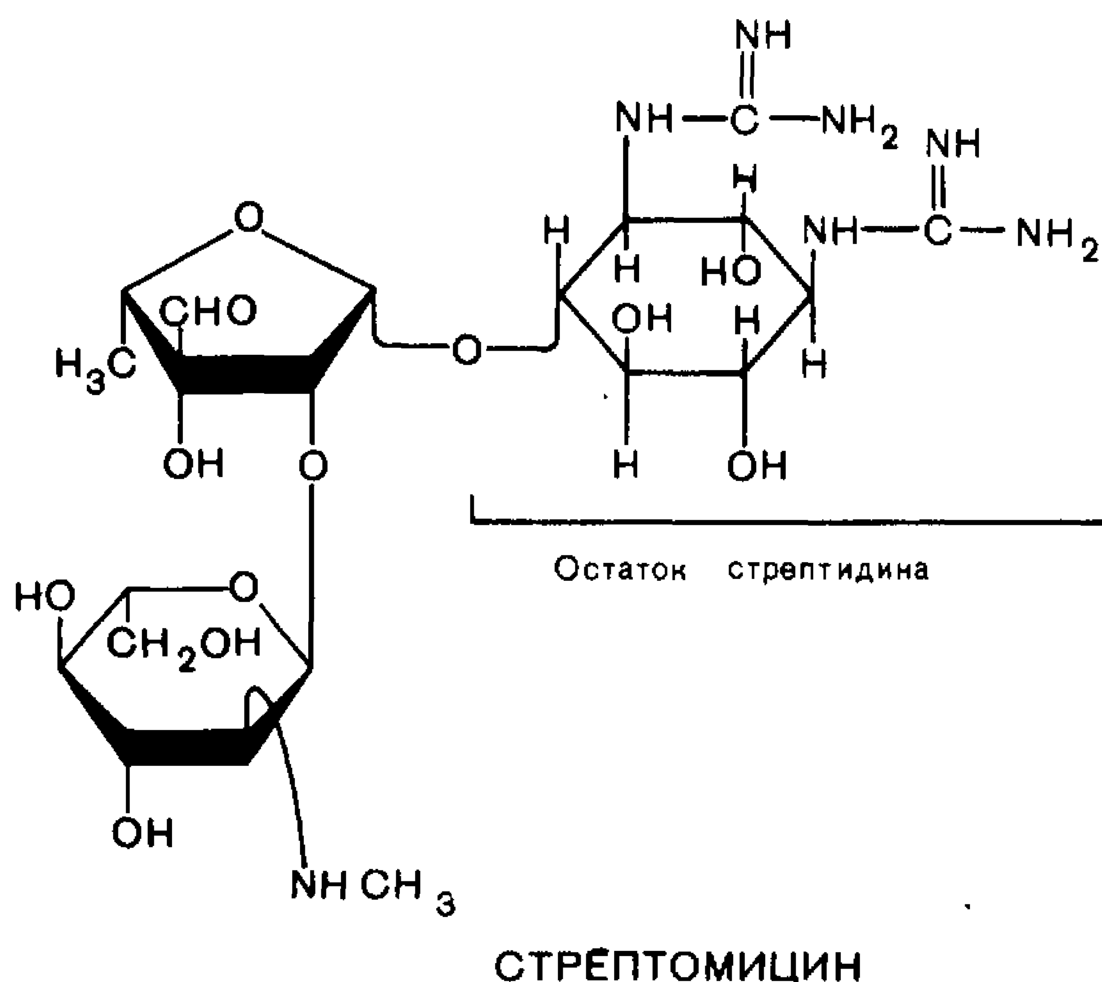
Кроме циановодородной кислоты, в виде гликозидов бывают связаны и другие токсины высших растений. Например, в растениях рода астрагала содержится β-гликозид 3-нитропропанола — мизеротоксин, являющийся причиной падежа скота. Образующийся в результате гидролиза его 3-нитропропанол $NO_2CH_2CH_2CH_2OH$ поражает в головном мозге центры, ответственные за дыхание и мышечное сокращение.



Аминогликозиды-антибиотики. Продуцируются бактериями. В их состав входят углеводные фрагменты, обязательно включающие аминосахара. Типичный представитель — стрептомицин — является О-гликозидом стрептобиозамина. Этот дисахарид состоит из остатков двух необычных моносахаридов — стрептозы, имеющей в составе дополнительную альдегидную группу, и алкилированного по аминогруппе N-метил-L-глюкозамина. Оба компонента относятся к L-ряду, что характерно для моносахаридов бактериального происхождения.



Агликоном стрептомицина служит дигуанидинпроизводное инозита — *стрептидин*. Гуанидиновые фрагменты обусловливают основные свойства и в медицинской практике стрептомицин используется в виде соли (стрептомицина сульфат).



СТРЕПТОМИЦИН

Группа аминогликозидных антибиотиков охватывает свыше 100 природных соединений. В качестве агликона все они содержат аминопроизводные инозита. Относящиеся к этой группе известные антибиотики неомицин, канамицин, сизомицин и др. обладают широким спектром действия.

12.3. ПОЛИСАХАРИДЫ

Полисахариды (полиозы) — высокомолекулярные углеводы. По химической природе их следует рассматривать как полигликозиды (полиацетали). Каждое звено моносахарида связано

гликозидными связями с предыдущим и последующим звеньями. При этом для связи с последующим звеном предоставляется полуацетальная (гликозидная) гидроксильная группа, а с предыдущим — спиртовая гидроксильная группа, чаще всего при С-4 или С-6. В полисахаридах растительного происхождения в основном осуществляются (1→4)- и (1→6)-гликозидные связи, а в полисахаридах животного и бактериального происхождения дополнительно имеются также (1→3)- и (1→2)-гликозидные связи. На конце цепи находится остаток восстанавливающего моносахарида. Поскольку доля концевого остатка относительно всей макромолекулы весьма невелика, то полисахариды проявляют очень слабые восстановительные свойства.

Гликозидная природа полисахаридов обусловливает их гидролиз в кислой и высокую устойчивость в щелочной средах. Полный гидролиз приводит к образованию моносахаридов или их производных, неполный — к ряду промежуточных олигосахаридов, в том числе и дисахаридов.

Полисахариды имеют большую молекулярную массу. Им присущ характерный для высокомолекулярных веществ более высокий уровень структурной организации макромолекул. Наряду с первичной структурой, т. е. определенной последовательностью мономерных остатков, важную роль играет вторичная структура, определяемая пространственным расположением макромолекулярной цепи.

Полисахаридные цепи могут быть разветвленными или неразветвленными (линейными).

Полисахариды, состоящие из остатков одного моносахарида, называются **гомополисахаридами**, из остатков разных моносахаридов — **гетерополисахаридами**. Для полисахаридов используется общее название **гликаны**. Гликаны могут быть гексозанами или пентозанами, т. е. состоять соответственно из гексоз или пентоз. В зависимости от природы моносахарида различают глюканы, маннаны, галактаны и т. п.

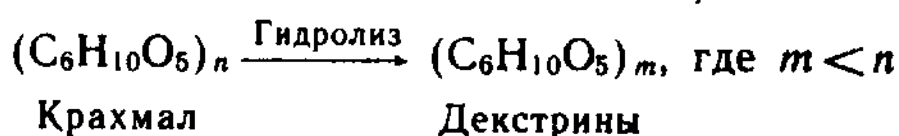
К гомополисахаридам относятся многие полисахариды растительного (крахмал, целлюлоза, пектиновые вещества), животного (гликоген, хитин) и бактериального (декстраны) происхождения.

Гетерополисахариды, к числу которых относятся многие животные и бактериальные полисахариды, изучены меньше, однако они играют важную биологическую роль. Гетерополисахариды в организме связаны с белками и образуют сложные надмолекулярные комплексы.

12.3.1. Гомополисахариды

Крахмал представляет собой смесь двух полисахаридов, построенных из D-глюкопиранозы: амилозы (10—20 %) и амилопектина (80—90 %). Он образуется в растениях в процессе фотосинтеза и «запасается» в клубнях, корнях, семенах.

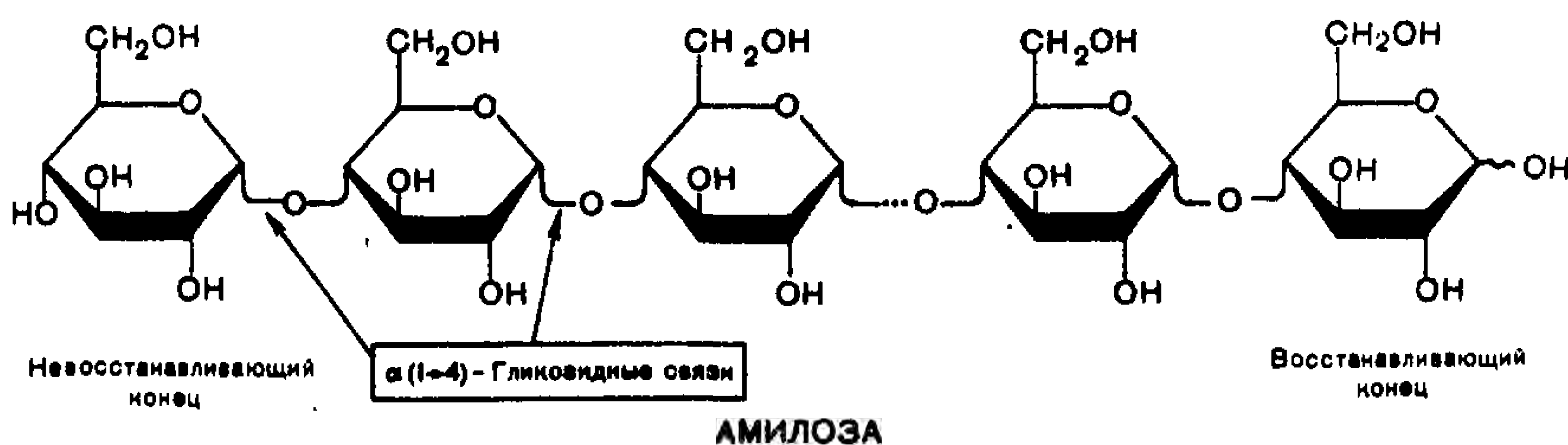
Крахмал — белое аморфное вещество. В холодной воде не растворим, в горячей набухает и некоторая часть его постепенно растворяется. При быстром нагревании крахмала за счет содержащейся в нем влаги (10—20 %) происходит гидролитическое расщепление макромолекулярной цепи на более мелкие осколки и образуется смесь полисахаридов, называемых декстринами. Декстрины растворяются в воде лучше, чем крахмал.



$$\underset{\text{Крахмал}}{(C_6H_{10}O_5)_n} \xrightarrow{\text{Гидролиз}} \underset{\text{Декстрины}}{(C_6H_{10}O_5)_m}, \text{ где } m < n$$

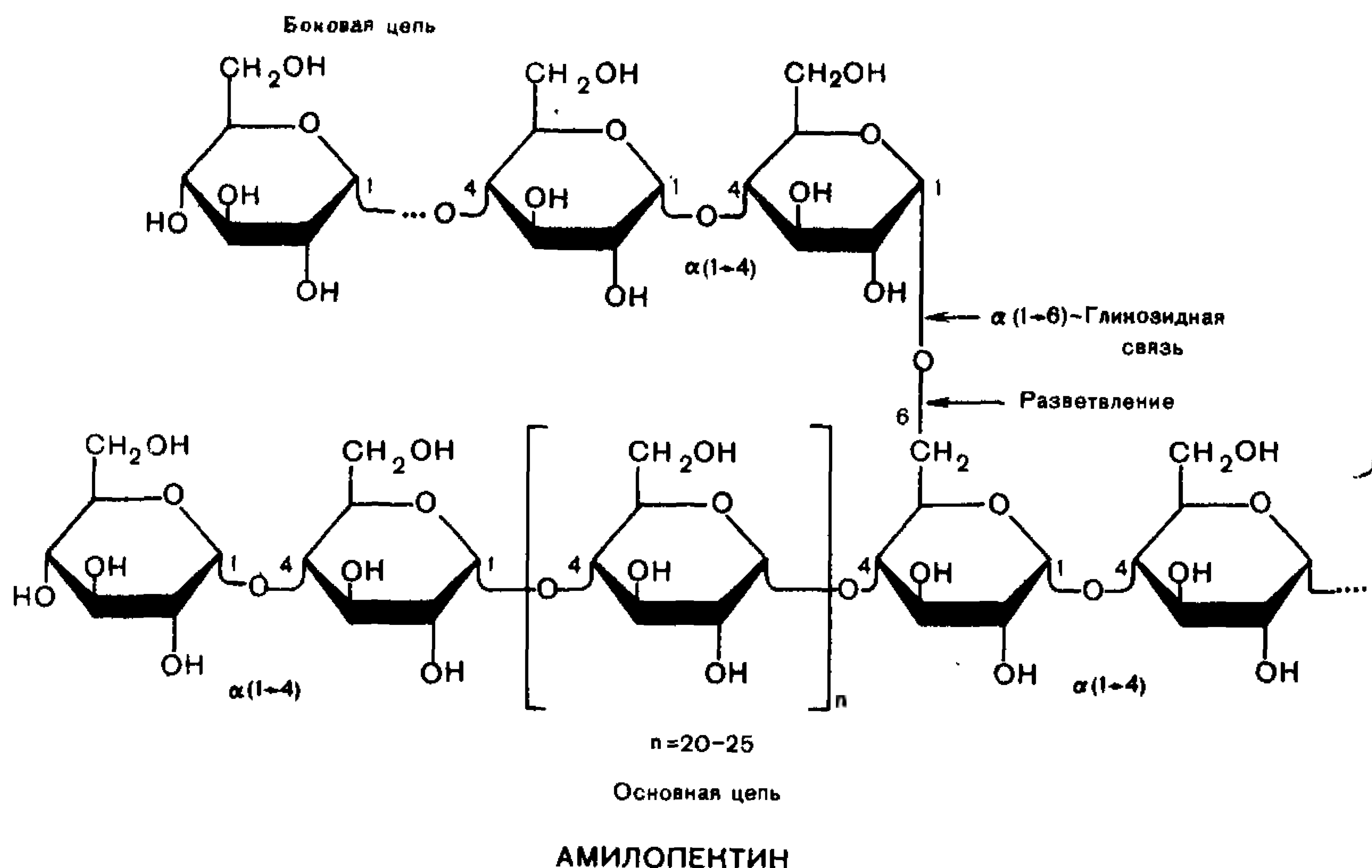
Такой процесс расщепления крахмала, или декстринизация, осуществляется при хлебопечении, Крахмал муки, превращенный в декстрины, легче усваивается вследствие большей растворимости.

В амилозе D-глюкопиранозные остатки связаны $\alpha(1 \rightarrow 4)$-гликозидными связями, т. е. дисахаридным фрагментом амилозы является мальтоза. Цепь амилозы неразветвленная, включает 200—1000 глюкозных остатков, молекулярная масса 160 000.



По данным рентгеноструктурного анализа макромолекула амилозы свернута в спираль (рис. 12. 3). На каждый виток спирали приходится 6 моносахаридных звеньев. Во внутренний канал спирали могут входить соответствующие по размеру молекулы, например молекулы иода, образуя комплексы, называемые *соединениями включения*. Комплекс амилозы с иодом имеет синий цвет. Это используется в аналитических целях для открытия как крахмала, так и иода (иодкрахмальная проба).

Амилопектин в отличие от амилозы имеет разветвленное строение (рис. 12.4). В цепи D-глюкопиранозные остатки связаны $\alpha(1 \rightarrow 4)$-гликозидными связями, а в точках разветвления —$\beta(1 \rightarrow 6)$-гликозидными связями. Между точками разветвления располагаются 20—25 глюкозных остатков. Молекулярная масса амилопектина достигает 1—6 млн.



АМИЛОПЕКТИН

Гидролиз крахмала в пищеварительном тракте происходит под действием ферментов, расщепляющих α(1 → 4)- и α(1 → 6)-гликозидные связи. Конечными продуктами гидролиза являются глюкоза и мальтоза.



Гликоген. В животных организмах этот полисахарид является структурным и функциональным аналогом растительного крахмала. По строению подобен амилопектину, но имеет еще большее разветвление цепей. Обычно между точками разветвления содержатся 10—12 глюкозных звеньев, иногда даже 6. Условно можно сказать, что разветвленность макромолекулы гликогена вдвое больше, чем амилопектина. Сильное разветвление способствует выполнению гликогеном энергетической функции, так как только при наличии большого числа концевых остатков можно обеспечить быстрое отщепление нужного количества молекул глюкозы.

Молекулярная масса гликогена необычайно велика. Измерения у гликогена, выделенного с предосторожностями во избежание расщепления макромолекулы, показали, что она равна 100 млн. Такой размер макромолекул содействует выполнению функции резервного углевода. Так, макромолекула гликогена из-за большого размера не проходит через мембрану и остается внутри клетки, пока не возникнет потребность в энергии.

Гидролиз гликогена в кислой среде протекает очень легко с количественным выходом глюкозы. Это используется в анализе тканей на содержание гликогена: горячей щелочью из тканей извлекают гликоген, осаждают его спиртом, гидролизуют в кислой среде и определяют количество образовавшейся глюкозы.

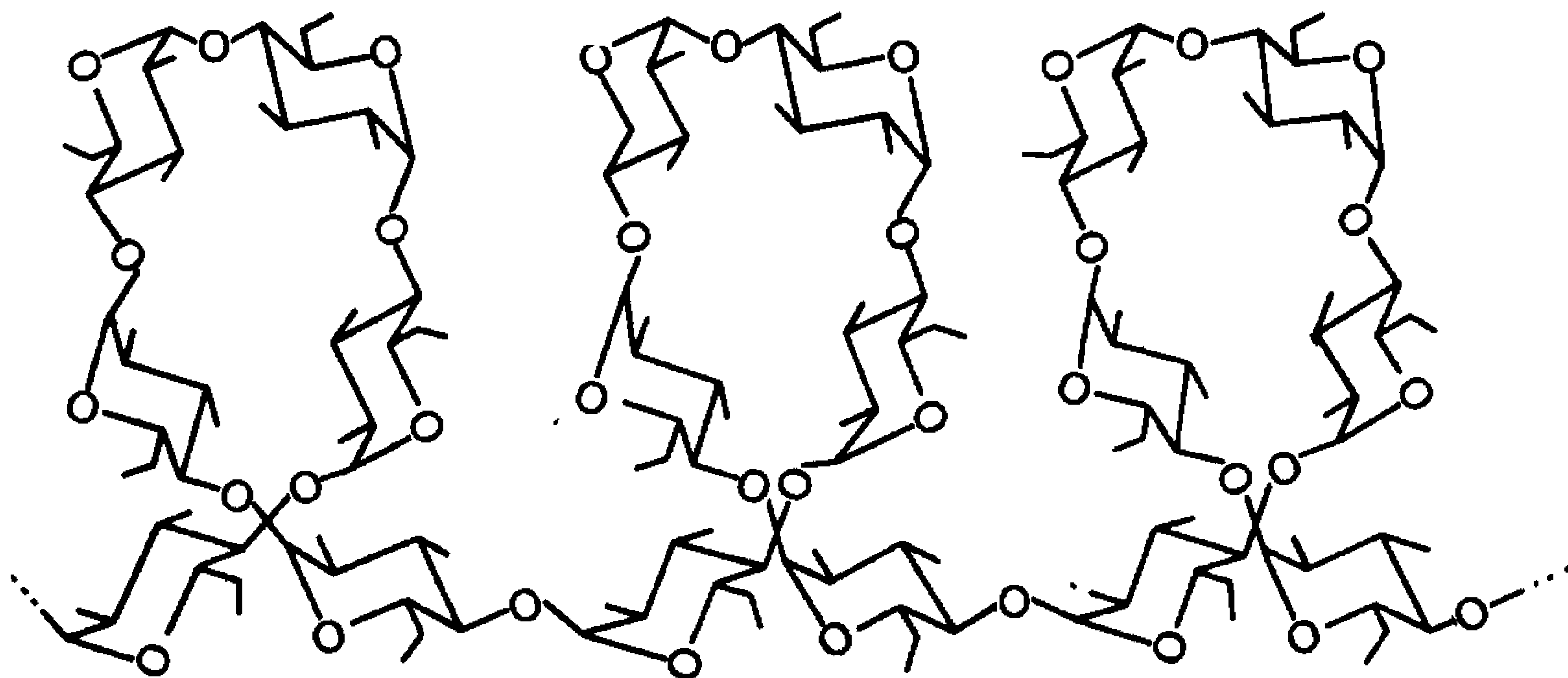


Рис. 12.3. Спиралевидная цепь амилозы.

Аналогично гликогену в животных организмах, в растениях такую же роль резервного полисахарида выполняет амилопектин, имеющий менее разветвленное строение. Это связано с тем, что в растениях значительно медленнее протекают метаболические процессы и не требуется быстрый приток энергии, как это иногда бывает необходимо животному организму (стрессовые ситуации, физическое или умственное напряжение).

Декстраны — полисахариды бактериального происхождения. В промышленности их получают микробиологическим путем при действии микроорганизмов Leuconostoc mesenteroides на растворы сахарозы.

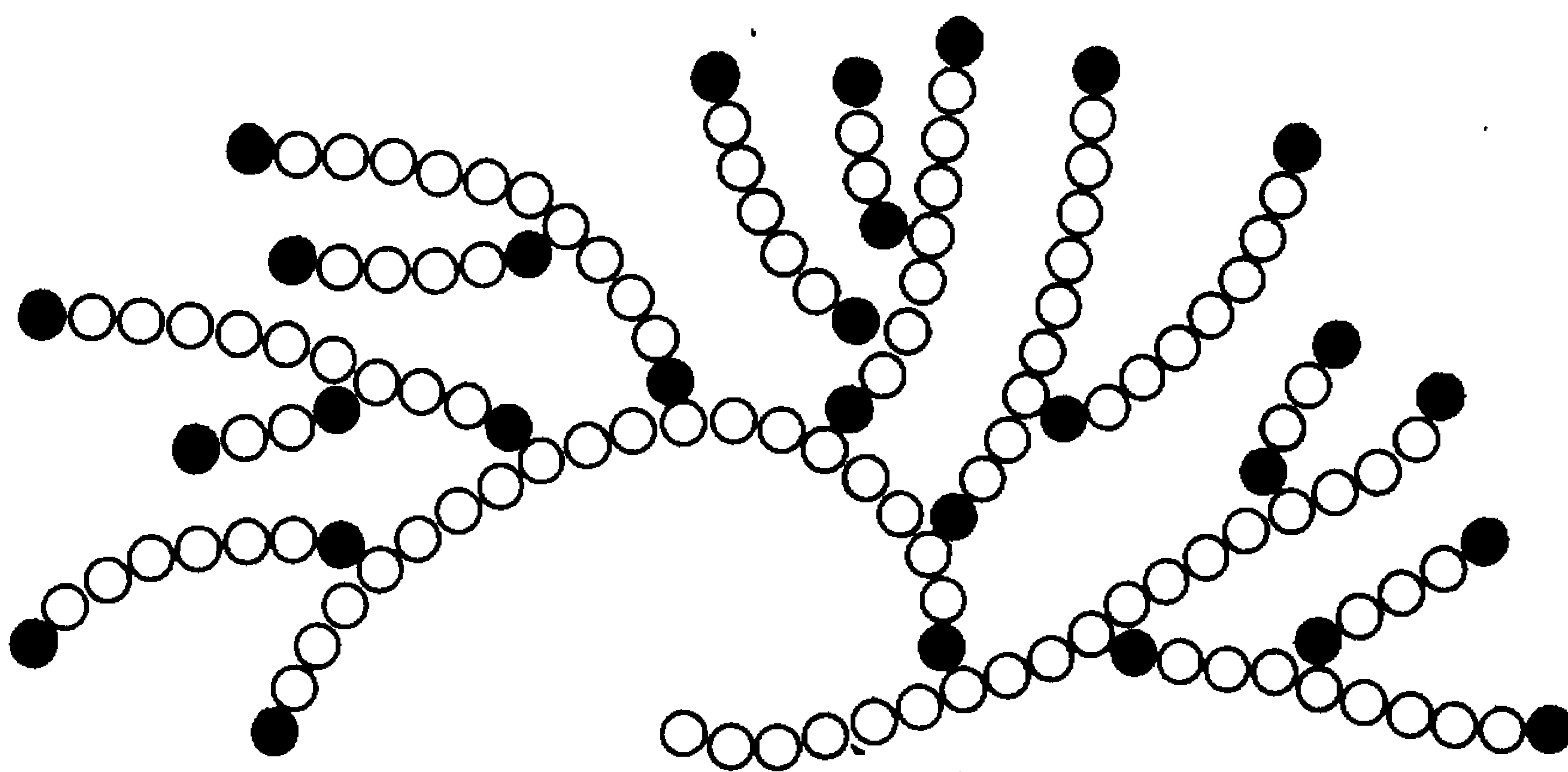
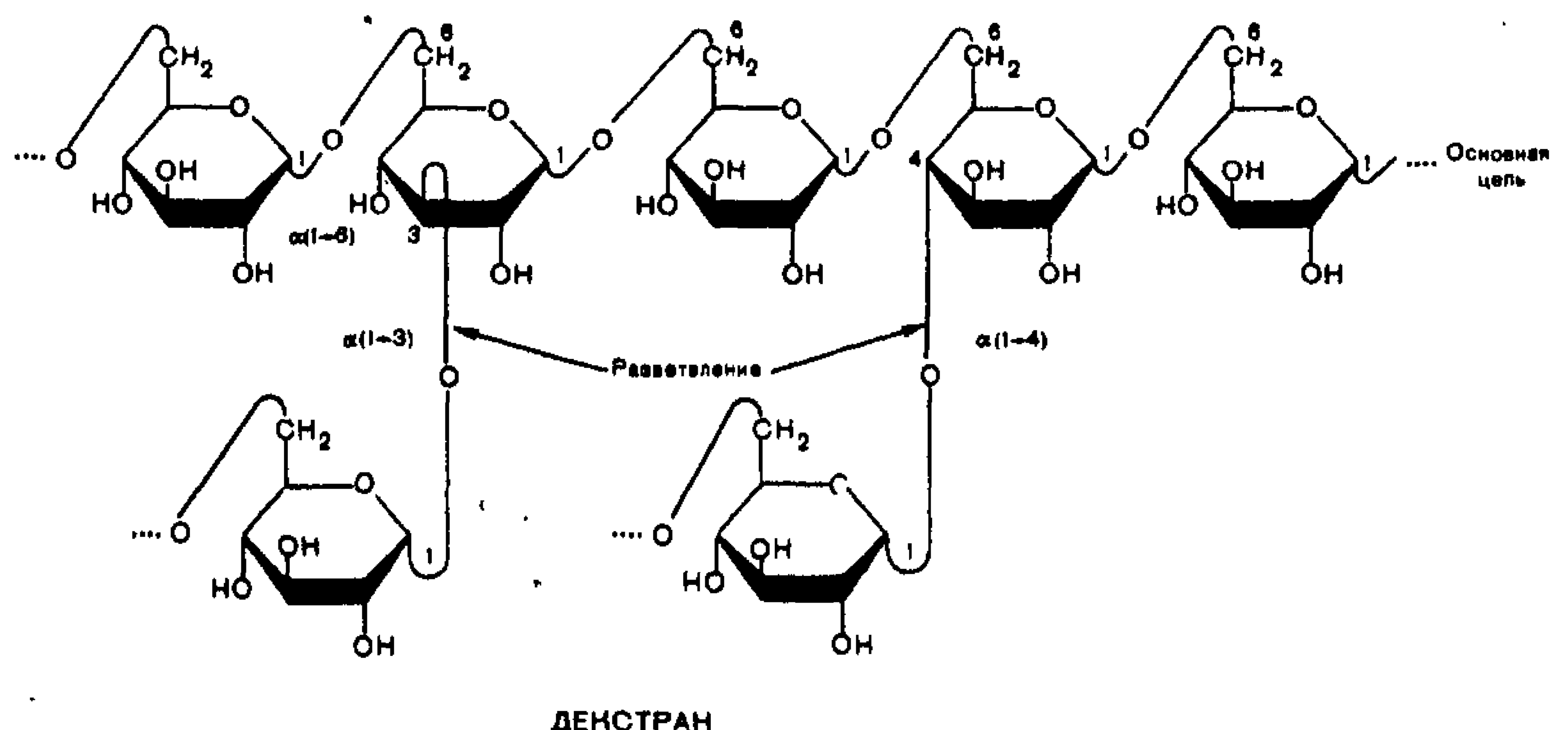


Рис. 12.4. Разветвленная макромолекула амилопектина.

Декстраны построены из α-D-глюкопиранозных остатков. Макромолекулы их сильно разветвлены. Основным типом связи являются α(1→6)-, а в местах разветвления — α(1→4)-, α(1→3)- и реже α(1→2)-гликозидные связи.



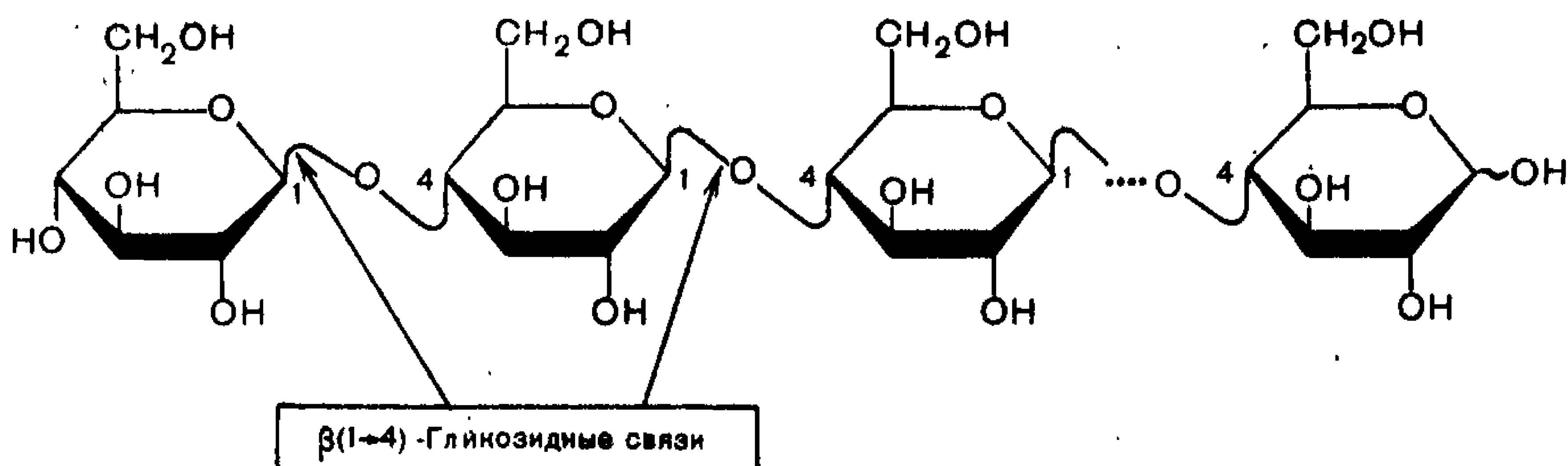
ДЕКСТРАН

Декстраны используются как заменители плазмы крови, однако большая молекулярная масса природных декстранов (несколько миллионов) делает их непригодными для приготовления инъекционных растворов вследствие плохой растворимости. В связи с этим молекулярную массу снижают до 50—100 тыс. с помощью кислотного гидролиза или ультразвука и получают «клинические декстраны» (препарат «полиглюкин»). Декстраны обладают антигенными свойствами. Можно отметить, что декстраны, синтезируемые обитающими на поверхности зубов бактериями, являются компонентами налета на зубах.

Целлюлоза (клетчатка) — наиболее распространенный растительный полисахарид. Она обладает большой механической прочностью и выполняет роль опорного материала растений. Древесина содержит 50—70 % целлюлозы; хлопок представляет собой почти чистую целлюлозу. Целлюлоза является важным сырьем для ряда отраслей промышленности (целлюлозно-бумажной, текстильной и т. п.).

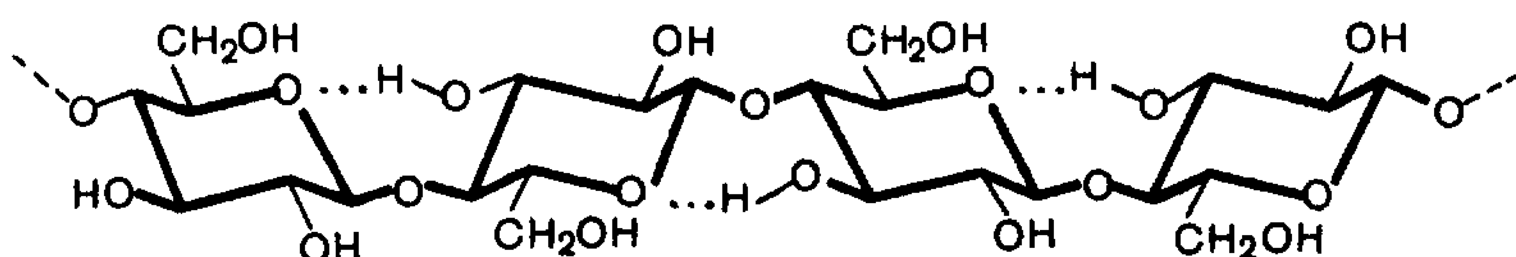
Структурной единицей целлюлозы является D-глюкопираноза, звенья которой связаны β(1→4)-гликозидными связями. Биозный фрагмент целлюлозы представляет собой целлобиозу. Макромолекулярная цепь не имеет разветвлений, в ней содержится 2 500—12 000 глюкозных остатков, что соответствует молекулярной массе от 400 000 до 1—2 млн.

β-Конфигурация аномерного атома углерода приводит к тому, что макромолекула целлюллозы имеет строго линейное строение. Этому способствует образование водородных связей внутри цепи, а также между соседними цепями.



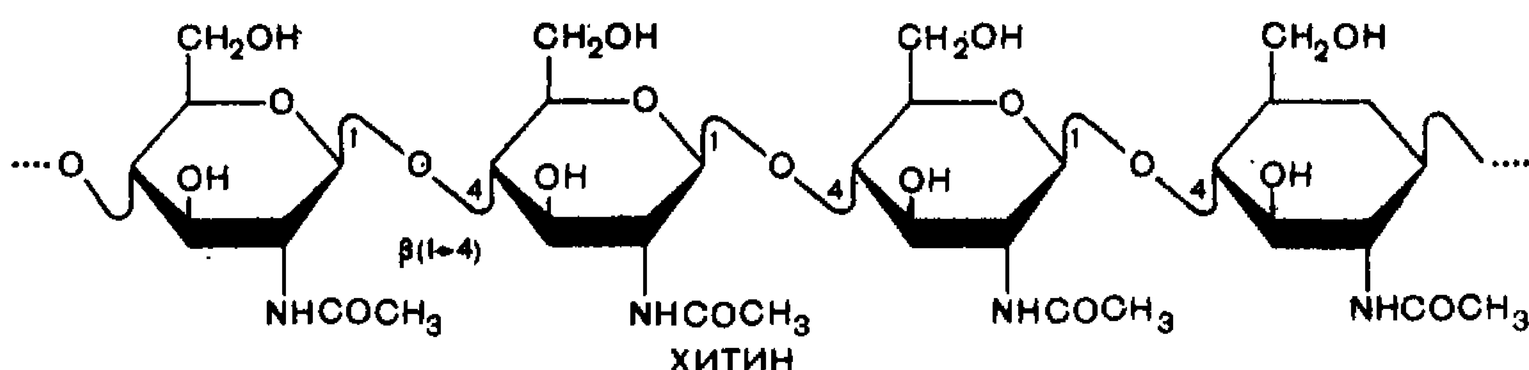
ЦЕЛЛЮЛОЗА

Такая упаковка цепей обеспечивает высокую механическую прочность, волокнистость, нерастворимость в воде и химическую инертность, что делает целлюлозу прекрасным материалом для построения клеточных стенок растений. Целлюлоза не расщепляется обычными ферментами желудочно-кишечного тракта, но она является необходимым для нормального питания балластным веществом.



Большое практическое значение имеют эфирные производные целлюлозы: ацетаты (искусственный шелк), ксантогенаты (вискозное волокно, целлофан), нитраты (взрывчатые вещества, коллоксилин) и др.

Хитин, подобно целлюлозе в растениях, выполняет опорные и механические функции в животных организмах (роговые оболочки насекомых, ракообразных и т. п.). Хитин построен из остатков N-ацетил-D-глюкозамина (см. 12.1.4), связанных между собою α(1→4)-гликозидными связями. Макромолекулы хитина неразветвленные. Их пространственная упаковка имеет много общего с целлюлозой.



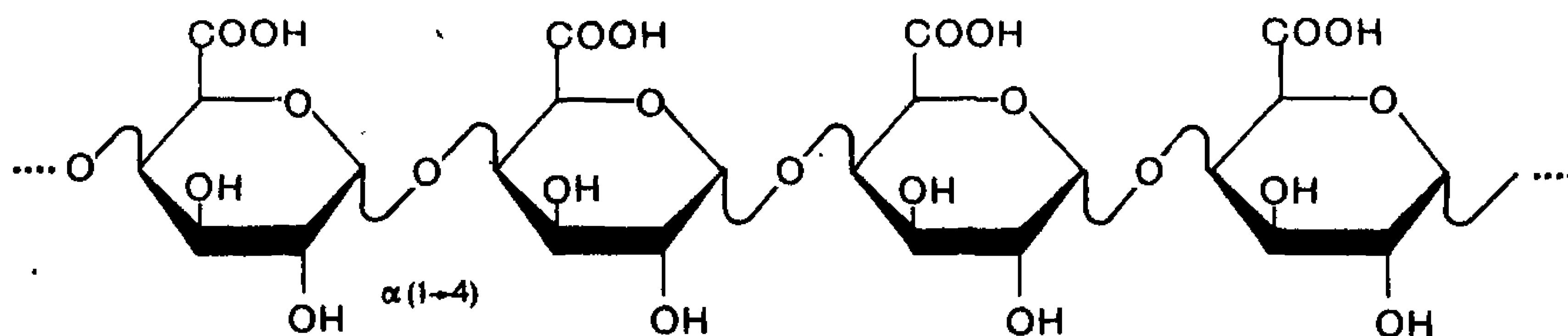
ХИТИН

Инулин — гомополисахарид, состоящий из остатков D-фруктопиранозы, связанных β(2→1)-связями. Инулин накапливается в клубнях, содержится в водорослях.



Пектиновые вещества. Содержатся в плодах и овощах и для них характерно желеобразование в присутствии органических кислот, что используется в пищевой промышленности (желе, мармелад).

В основе пектиновых веществ лежит пектовая кислота, являющаяся полигалактуроновой кислотой. Остатки D-галактуроновой кислоты связаны $a(1 \rightarrow 4)$-гликозидными связями.



ПОЛИГАЛАНТУРОНОВАЯ (ПЕНТОВАЯ) НИСЛОТА

Некоторые пектиновые вещества оказывают противоязвенное действие и являются основой ряда препаратов (например «плантаглюцид» из подорожника).

Альгиновые кислоты содержатся в бурых водорослях. Неразветвленная цепь построена из соединенных (1→4)-связями остатков D-маннуроновой и L-гулуроновой кислот (эти компоненты являются эпимерами по С-5).

Альгиновые кислоты как гелеобразователи используются в пищевой промышленности. Морские водоросли служат источником многих полисахаридов. Например, широко применяемый в биохимических исследованиях агар представляет собой гетерополисахарид, содержащий большое число сульфатных групп. Агар состоит из смеси агарозы и агаропектина. В полисахаридной цепи агарозы чередуются остатки D-галактозы и L-лактозы.

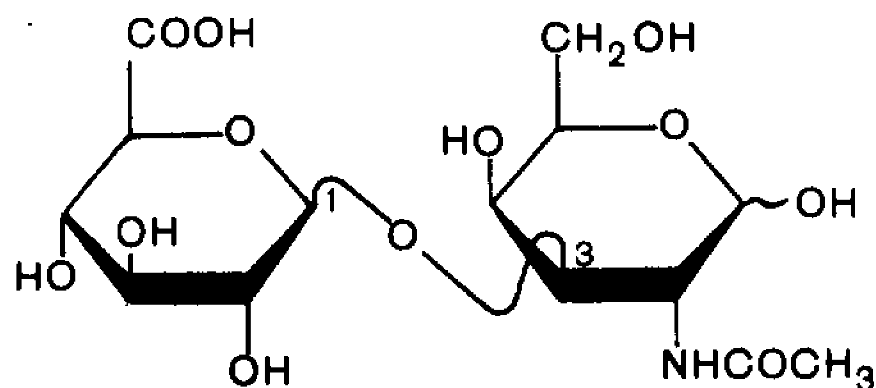
12.3.2. Гетерополисахариды

Полисахариды соединительной ткани. Соединительная ткань распределена по всему организму (кожа, хрящи, сухожилия, суставная жидкость, роговица, стенки крупных кровеносных сосудов, кости) и обусловливает прочность и упругость органов, эластичность их соединения, стойкость к проникновению инфекции. Полисахариды соединительной ткани связаны с белками.

Среди полисахаридов соединительной ткани наиболее полно изучены хондроитинсульфаты (кожа, хрящи, сухожилия), гиалуроновая кислота (стекловидное тело глаза, пуповина, хрящи, суставная жидкость), гепарин (печень). Эти полисахариды обладают общими чертами в строении: их неразветвленные цепи построены из дисахаридных остатков, в состав которых входят уроновая кислота (D-глюкуроновая, D-галактуроновая, L-идуроновая) и N-ацетилгексозамин (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин). Некоторые из них содержат остатки серной кислоты.

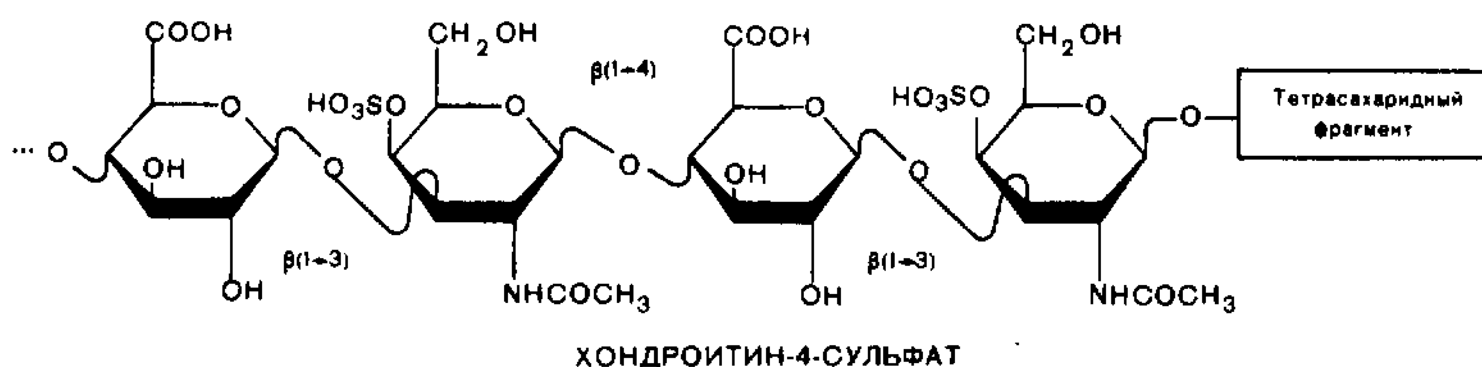
Полисахариды соединительной ткани называют иногда кислыми мукополисахаридами (от лат. mucus — слизь), поскольку они содержат карбоксильные группы и сульфогруппы.

Хондроитинсульфаты состоят из дисахаридных остатков N-ацетилированного хондрозина, соединенных β(1→4)-гликозидными связями. В состав хондрозина входят D-глюкуроновая кислота и D-галактозамин, связанные между собою β(1→3)-гликозидной связью.



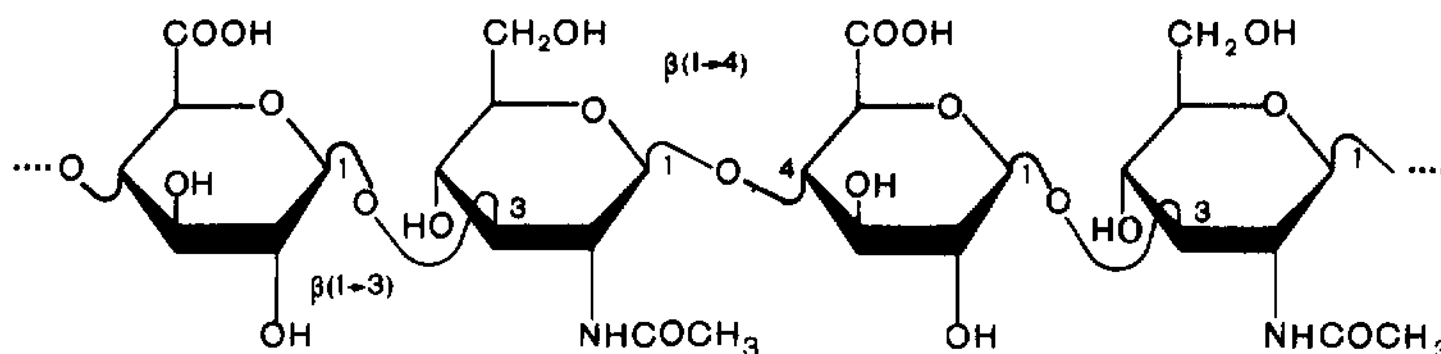
N-АЦЕТИЛХОНДРОЗИН

Как свидетельствует само название, эти полисахариды являются эфирами серной кислоты (сульфатами). Сульфатная группа образует эфирную связь с гидроксильной группой N-ацетил-D-галактозамина, находящейся либо в 4-м, либо в 6-м положении. Соответственно различают хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Молекулярная масса хондроитинсульфатов составляет 10 000—60 000.



ХОНДРОИТИН-4-СУЛЬФАТ

Гиалуроновая кислота построена из дисахаридных остатков, соединенных β(1→4)-гликозидными связями. Дисахаридный фрагмент состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, связанных β(1→3)-гликозидной связью.



ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

Гиалуроновая кислота имеет высокую молекулярную массу — $2—7 \cdot 10^6$. Растворы гиалуроновой кислоты обладают высокой вязкостью, с чем связывают ее барьерную функцию, обеспечи-

вающую непроницаемость соединительной ткани для патогенных микроорганизмов.

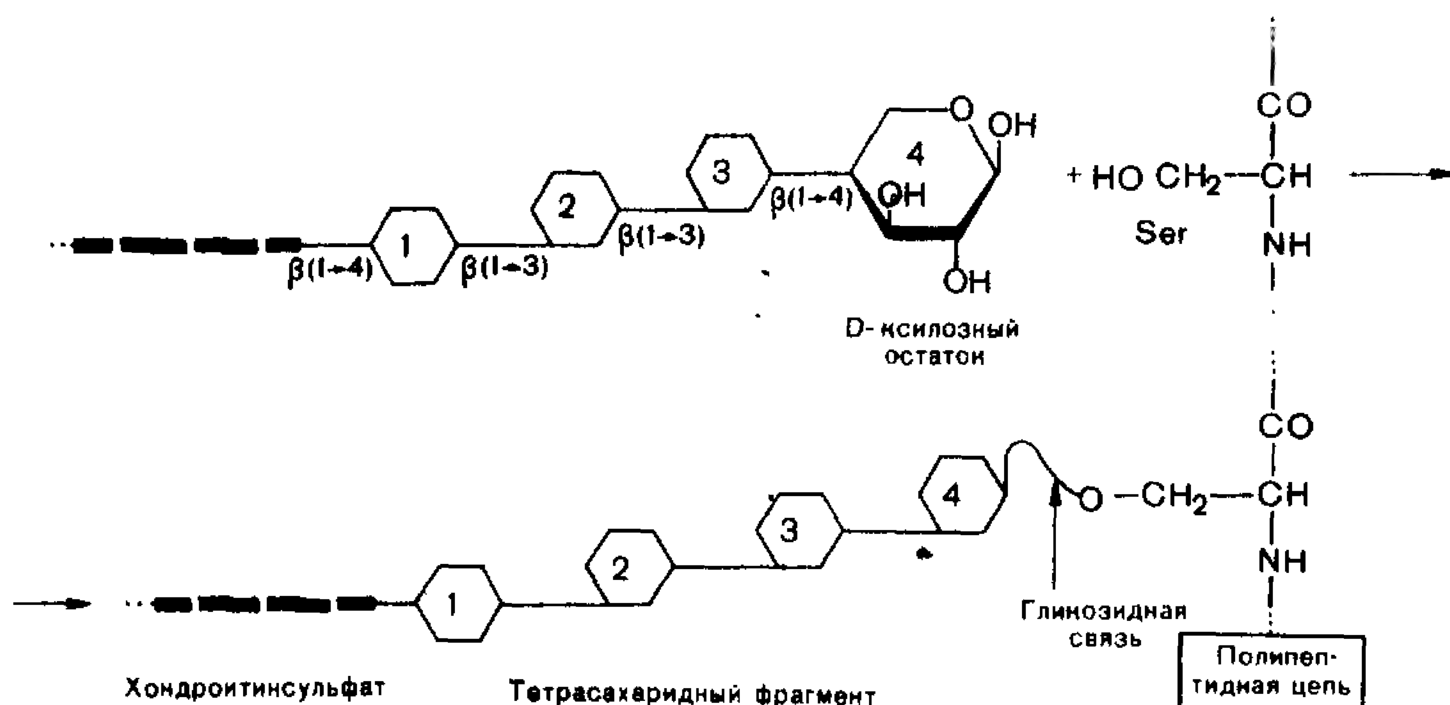
Хондроитинсульфаты и гиалуроновая кислота содержатся не в свободном, а в связанном виде с полипептидными цепями. Углеводсодержащие смешанные биополимеры составляют основу клеток и жидкостей животных организмов.

Многие структурные компоненты клеток представляют собой биополимеры, включающие углеводы, белки и липиды, причем существенное значение имеет доля того или иного компонента. Биополимеры с преобладанием полисахаридной части относятся к пептидогликанам и протеогликанам, полипептидной части — к гликопротеинам, липидной — к гликолипидам.



Протеогликаны. Это группа углевод-белковых биополимеров, в которых преобладает доля углеводного компонента. Свойства протеогликанов определяются полисахаридными составляющими. Типичными представителями этой группы смешанных биополимеров являются протеогликаны соединительной ткани. Основным типом связи полисахаридной и полипептидной цепей служит О-гликозидная связь. Полипептидная цепь выступает в роли «агликона», поставляющего для образования гликозидной связи гидроксильную группу бокового радикала серина.

Связующим «мостиком» между хондроитинсульфатной цепью и полипептидом служит тетрасахаридный фрагмент. Он состоит последовательно из остатка D-глюкуроновой кислоты (1), двух остатков D-галактопиранозы (2 и 3) и остатка D-ксилопиранозы (4). D-ксилозный остаток участвует в образовании гликозидной связи с остатком серина, входящего в состав полипептидной цепи. Поскольку остатки серина повторяются многократно, то в целом к полипептидной цепи присоединяется много хондроитинсульфатных цепей.

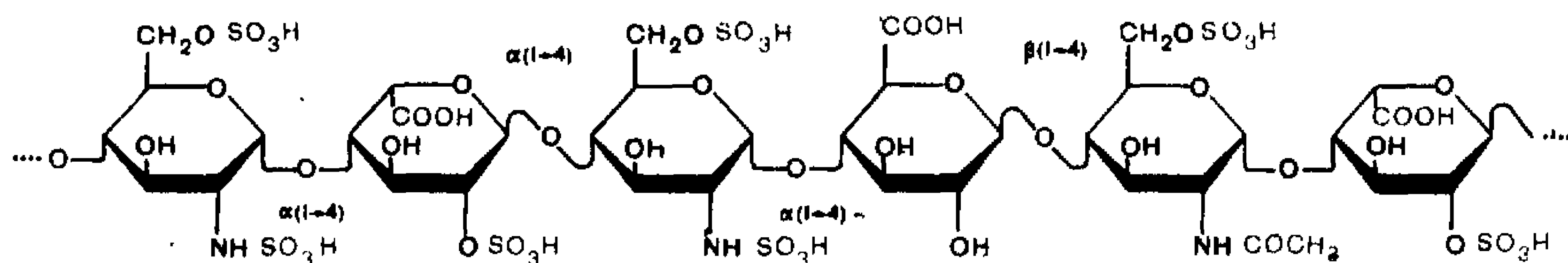


Гиалуроновая кислота и хондроитинсульфатные протеогликановые субъединицы участвуют в образовании более высокоорганизованных протеогликановых комплексов (агрегатов). С помощью электронографии установлена структура агрегатов хрящевой ткани. По внешнему виду она напоминает «ерш» для мытья бутылок, отсюда происходит ее название «щеточная структура». Центральную вытянутую часть агрегата (как бы проволочную основу «ерша») составляет макромолекула гиалуроновой кислоты. Равномерно вдоль всей цепи гиалуроновой кислоты с интервалом, равным 10 моносахаридным звеньям, т. е. через каждые 30—50 нм, перпендикулярно основной оси располагаются хондроитинсульфатные протеогликановые субъединицы (щетина «ерша»).

В целом комплексы протеогликановой природы представляют собой поливалентные анионы, способные связывать катионы калия, натрия, кальция и за счет этого участвовать в солевом обмене. Важную роль играют протеогликаны, содержащие гепарин и гепаритинсульфат.

Г е п а р и н состоит из повторяющихся дисахаридных единиц, в состав которых входят остатки D-глюкозамина и двух уроновых кислот — D-глюкуроновой и L-идуроновой (см. 12.1.5). В количественном отношении преобладает L-идуроновая кислота. Внутри дисахаридного фрагмента осуществляется α(1→4)-гликозидная связь, а между дисахаридными фрагментами — α(1→4)-связь, если фрагмент оканчивается L-идуроновой кислотой, и β(1→4)-связь — если D-глюкуроновой кислотой.

Аминогруппа у большинства глюкозаминных остатков сульфатирована, а у некоторых из них — ацетилирована. Кроме того, сульфатные группы содержатся у ряда L-идуроновых кислот при С-2, а также глюкозаминных остатков при С-6. Остатки D-глюкуроновой кислоты не сульфатированы. По расчетным данным на один дисахаридный фрагмент приходятся 2,5—3 сульфатных группы. Молекулярная масса гепарина равна 16 000—20 000.



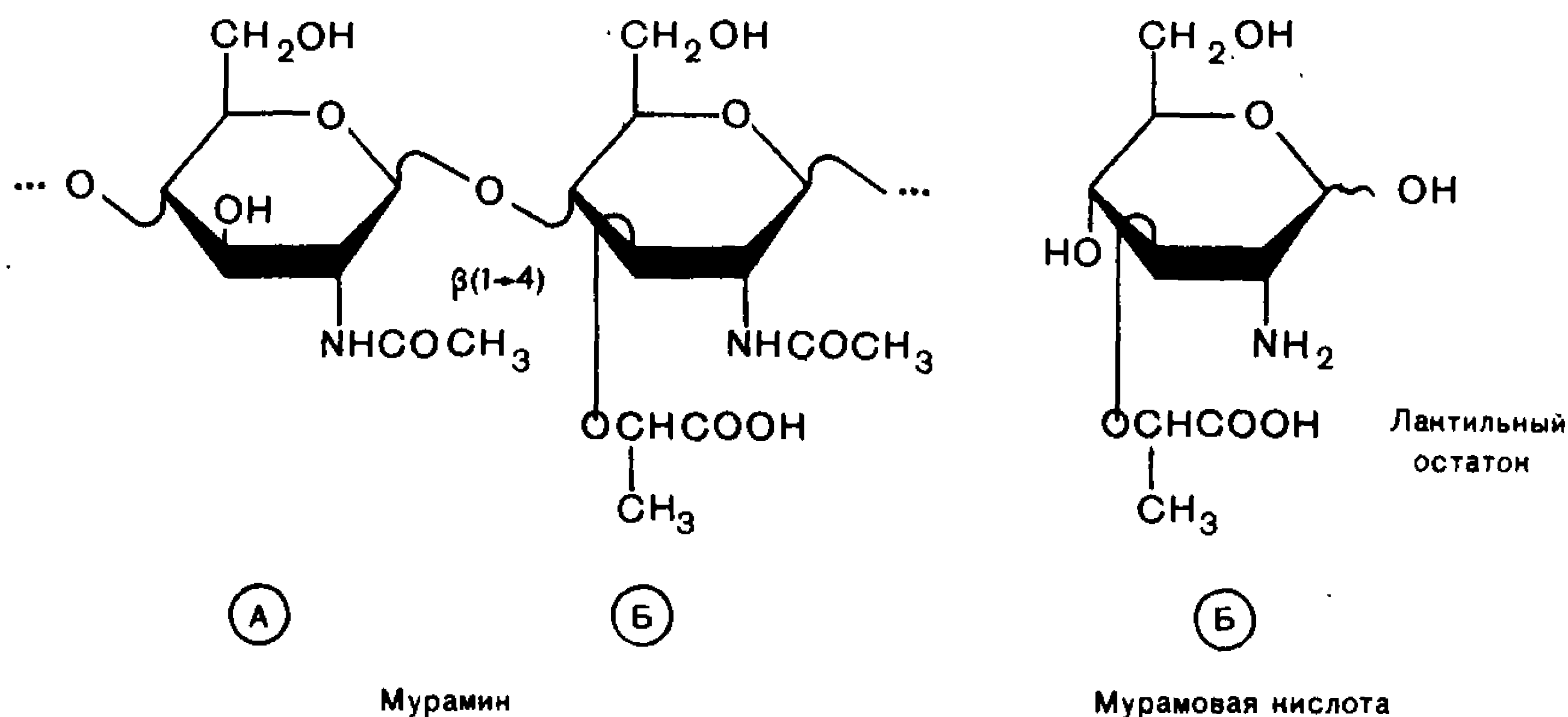
Фрагмент цепи гепарина

Г е п а р и т и н с у л ь ф а т, структурный элемент стенок кровеносных сосудов, содержит аналогичные дисахаридные единицы, но имеет больше N-ацетильных групп и меньше сульфатных.

Гепарин и гепаритинсульфат, подобно хондроитинсульфату, соединяются с белком через тетрасахаридный фрагмент, концевым

звеном которого является D-ксилоза. Гепарин препятствует свертыванию крови, т. е. проявляет антикоагулянтные свойства.

Полисахариды клеточной стенки бактерий. Представителем является м у р а м и н (от лат. murus — стенка), неразветвленная цепь которого построена из чередующихся остатков N-ацетилглюкозамина (А) и N-ацетилмурамовой кислоты (Б), соединенных между собою β(1→4)-гликозидными связями. Мурамовая кислота представляет собой D-глюкозамин, связанный простой эфирной связью в 3-м положении с остатком молочной кислоты (лактильным остатком).



Мурамин по функциональной роли (опорно-механический материал бактериальных клеточных стенок) и структурной организации (неразветвленная цепь) близок к целлюлозе и хитину. Такое сходство трех полисахаридов объясняется конфигурационной и конформационной тождественностью β(1→4)-полиглюкопиранозного скелета.



Пептидогликаны. Строительным материалом клеточной стенки бактерий является углевод-белковый комплекс, называемый м у р е и н о м, в состав которого входит мурамин. Муреин относится к пептидогликанам, так как содержит довольно короткие пептидные цепи (рис. 12.5). Карбоксильная группа каждого лактильного остатка связана амидной связью с NH_2-группой L-аланина тетрапептидной цепи (заметим, что из четырех аминокислотных остатков два — представители D-ряда).

Каждый тетрапептид связан с одной из тетрапептидных цепей другой мураминовой цепи. Связь осуществляется через пептидный «мостик», состоящий из пяти звеньев глицина. Этот мостик соединяет остаток L-лизина тетрапептида одной полисахаридной цепи с концевым остатком D-аланина тетрапептида другой полисахаридной цепи (рис. 12.6, а). Таким образом, длинные параллельные полисахаридные цепи связываются многочислен-

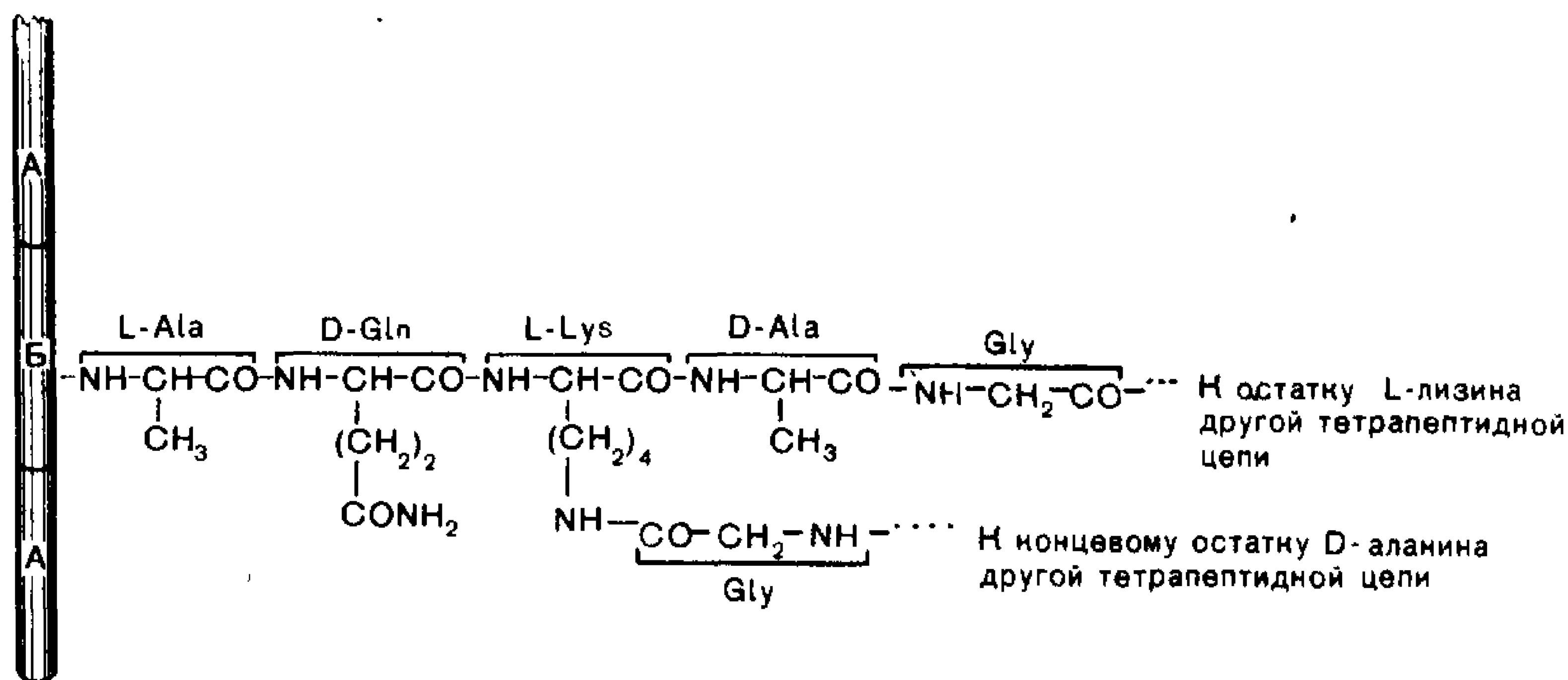


Рис. 12.5. Строение тетрапептидной цепи муреина.

ными поперечными пептидными цепями. В результате образуется сетчатая структура, не имеющая разрывов (рис. 12.6, б). Этот жесткий каркас, которым окружена бактериальная клетка, называется муреиновым мешком.

Фермент лизоцим способен избирательно расщеплять полисахаридную цепь мурамина, что лежит в основе его антибактериального действия.

Химическая основа антибактериального действия лизоцима. Полисахаридная цепь муреина является субстратом по отношению к ферменту лизоциму (см. рис. 11.3). При размещении гексасахаридного фрагмента муреина в углублении макромолекулы лизоцима (рис. 12.7) все моносахаридные звенья сохраняют конформацию *кресла*, кроме кольца 4, которое попадает в слишком тесное окружение боковыми радикалами α-аминокислотных остатков. Кольцо 4 принимает более напряженную конформацию *полукресла*; при этом оно уплощается (рис. 12.8). Гликозидная связь между кольцами 4 и 5 располагается в непосредственной близости с аминокислотными звеньями активного центра Asp-52 и Glu-35, которые и принимают участие в ее гидролитическом расщеплении.

В боковых радикалах этих аминокислотных остатков имеются карбоксильные группы. У Asp-52 карбоксильная группа диссоциирована, что обусловлено ее полярным окружением. Glu-35 поставляет протон гликозидному атому кислорода, т. е. выполняет роль кислотного катализатора. Механизм гидролитического расщепления гликозидной связи аналогичен рассмотренному ранее (см. 12.1.5). Образовавшийся диалкилоксониевый ион (стадия 1) отщепляет молекулу «спирта» — в данном случае пиранозное кольцо 5 — и превращается в карбокатион. Образование карбокатиона облегчено тем, что он стабилизируется находящимся вблизи карбоксилат-ионом Asp-52. Карбокатион атакуется нуклеофильным реагентом — молекулой воды (стадия 2), принимает от нее гидроксид-ион, а протон возвращается к «катализатору», т. е. карбоксилат-иону Glu-35. Таким образом завершается реакция гидролиза гликозидной связи между пиранозными кольцами 4 и 5 (стадия 3). Гидролитическое расщепление гликозидной связи в полисахаридной цепи муреина является причиной разрушения бактериальной клеточной стенки, т. е. составляет химическую основу антибактериального действия лизоцима.

Химическая основа антибактериального действия пенициллинов. Антибактериальное действие проявляют также пенициллины (см. 10.7). Однако механизм их действия иной. Пенициллины тормозят одну из последних стадий в сборке пептидогликановой структуры клеточной стенки бактерий. Эта стадия заключается во взаимодействии пентаглицина с концевым фрагментом D-Ala-D-Ala пептидных цепей, соединенных с муреином. Реакция проходит с участием фермента *карбоксипептидазы* с отщеплением одного звена D-аланина (в приведенной ниже реакции *карбоксипептидаза* обозначена буквой К).

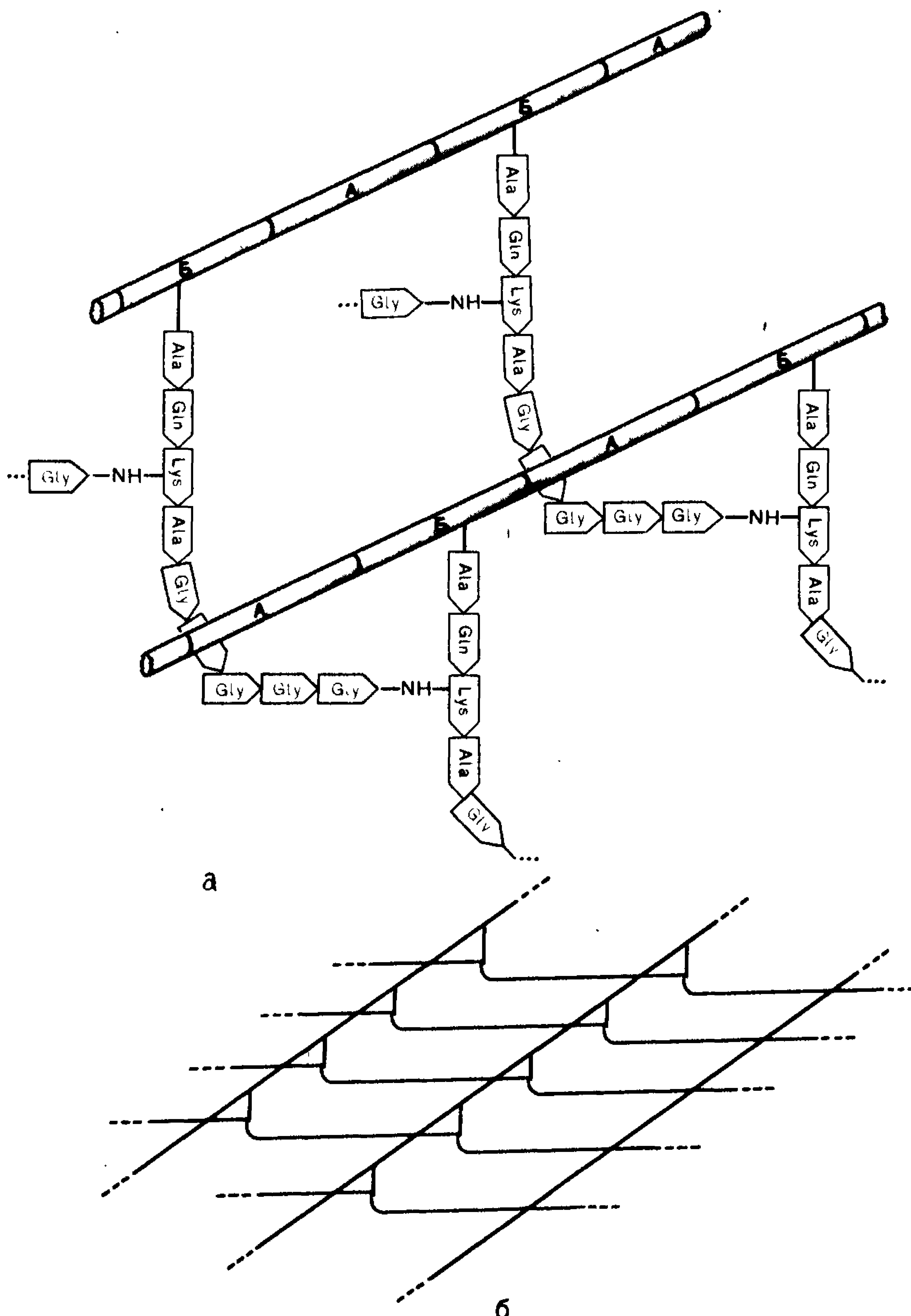
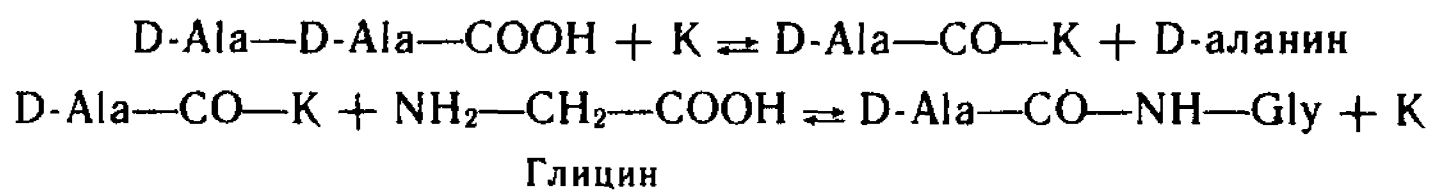


Рис. 12.6. Пептидогликан муреин и его сетчатая структура. Объяснение в тексте.



$$\text{D-Ala—D-Ala—COOH} + \text{K} \rightleftarrows \text{D-Ala—CO—K} + \text{D-аланин}$$

$$\text{D-Ala—CO—K} + \underset{\text{Глицин}}{\text{NH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}} \rightleftarrows \text{D-Ala—CO—NH—Gly} + \text{K}$$

Пенициллин имеет структурное сходство с конформацией субстрата, т. е. D-Ala-D-Ala фрагментом (рис. 12, 9), поэтому может занимать на активном центре *карбоксипептидазы* место, предназначенное для субстрата. Такое блокирование

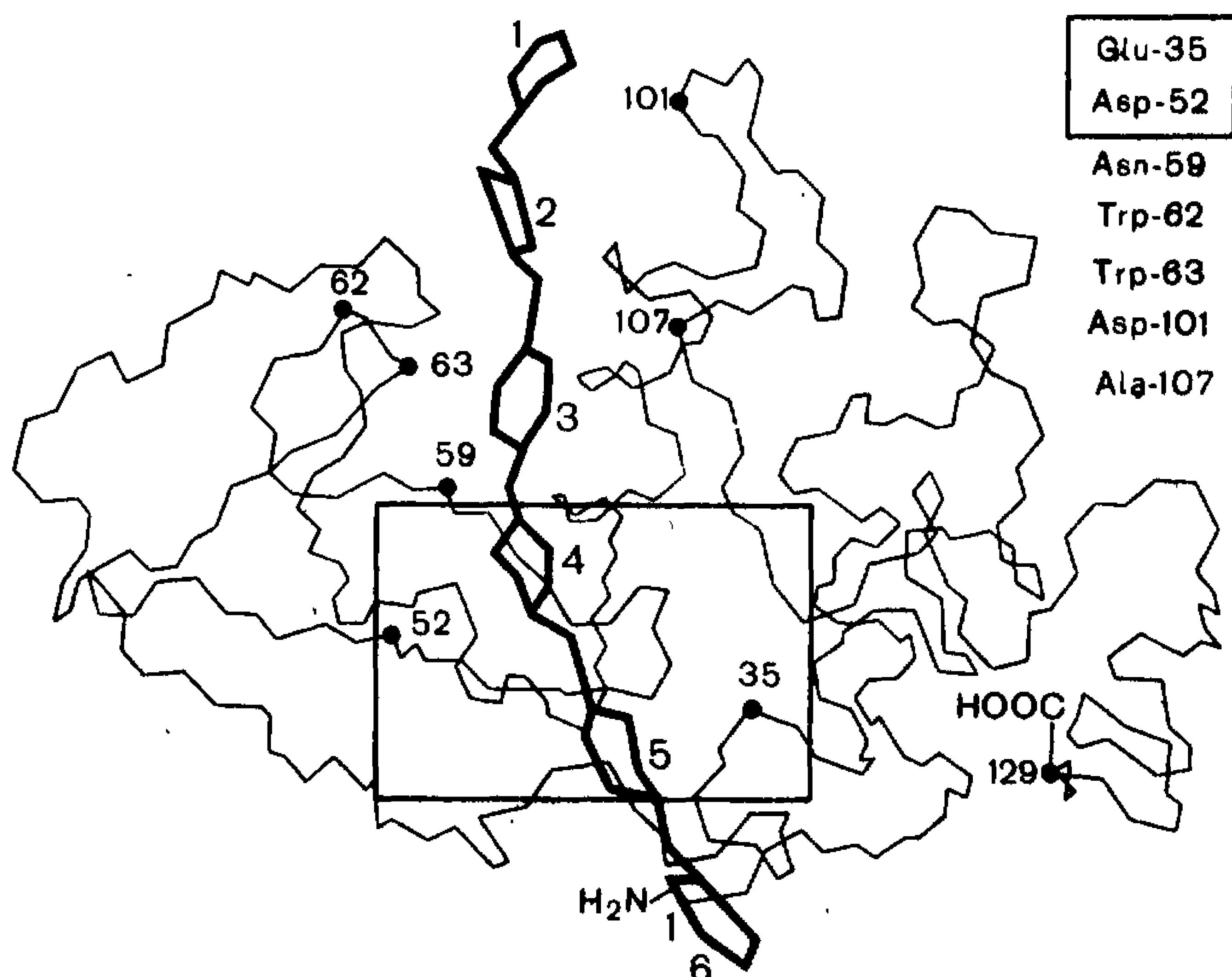


Рис. 12.7. Расположение гексасахаридного фрагмента муреина на поверхности макромолекулы лизоцима (цифрами обозначены аминокислотные остатки активного центра лизоцима; цветом выделено место гидролитического расщепления муреина).

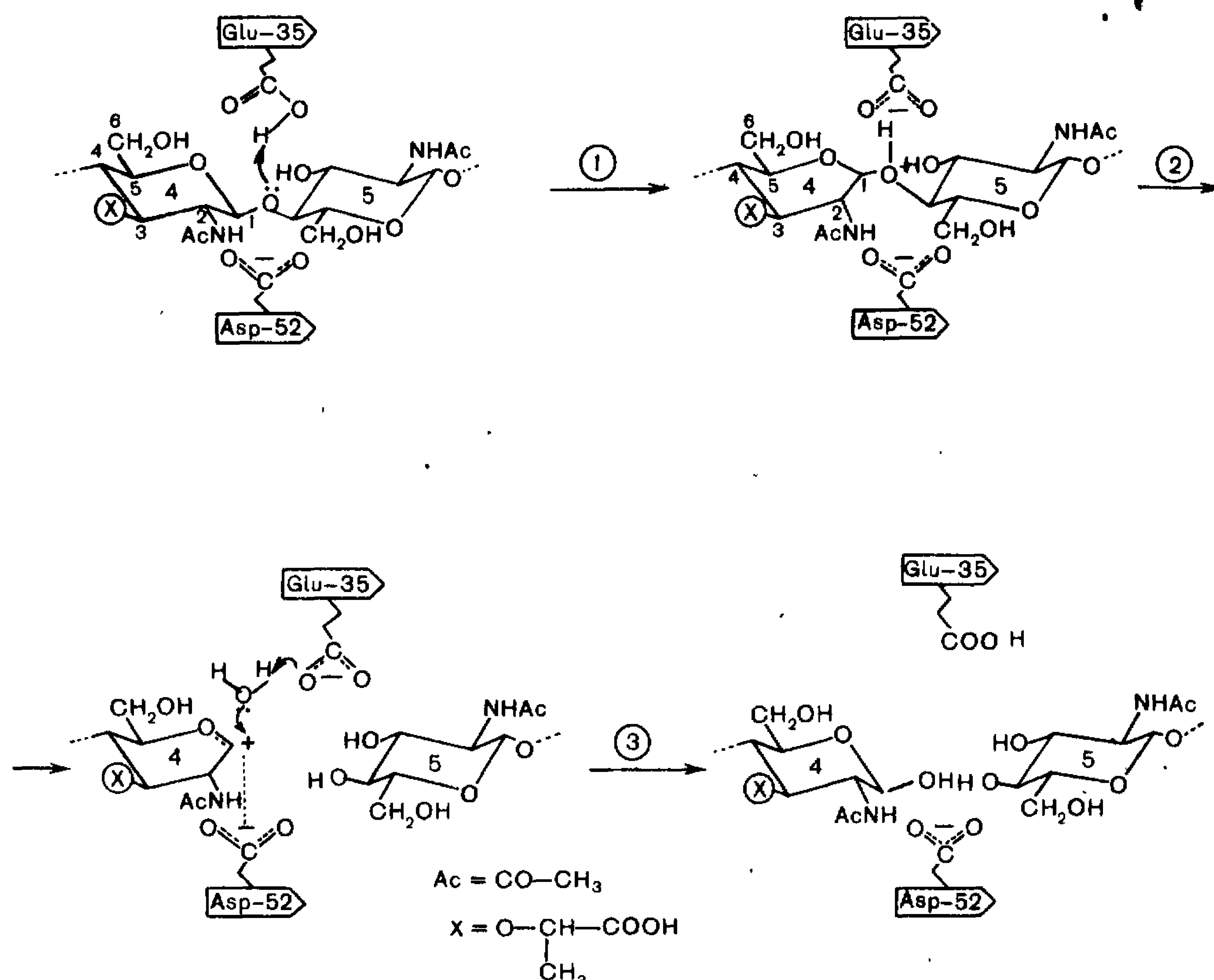
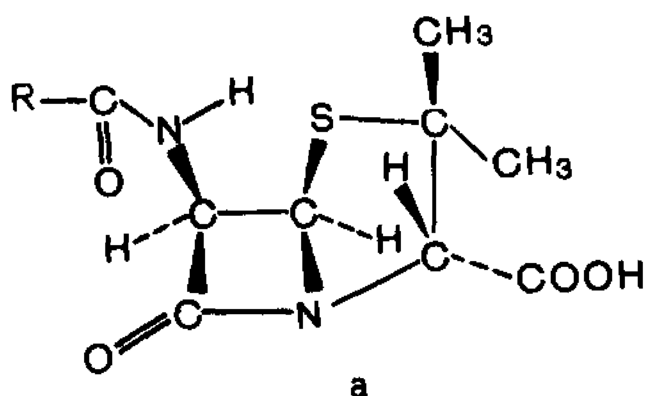


Рис. 12.8. Гидролиз гликозидной связи в муреине с помощью фермента лизоцима.



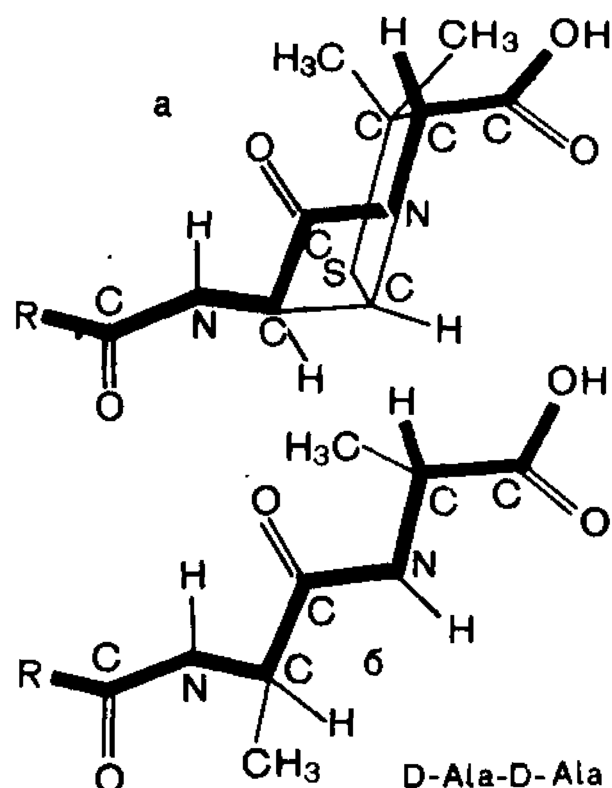


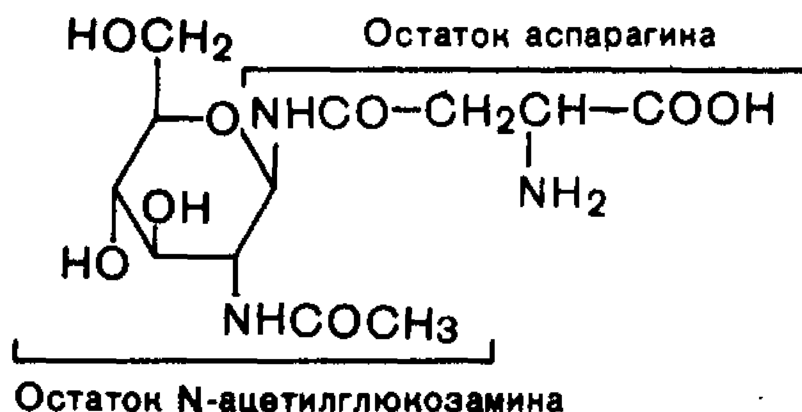
Рис. 12.9. Сходство конформации пенициллина (а) с конформацией дипептидного фрагмента D-Ala—D-Ala (б).

фермента приводит к нарушению процесса построения клеточной бактериальной стенки, что вызывает гибель бактерий. Пенициллин ингибирует фермент только у микроорганизмов. Ферментная система животного организма, не способная использовать аминокислоты D-ряда, не затрагивается.



Гликопротеины. Это смешанные углеводсодержащие биополимеры, в которых с белковыми молекулами ковалентно связаны олигосахаридные цепи (от одной до нескольких сотен на одну белковую цепь). Среди гликопротеинов известны ферменты, гормоны, компоненты плазмы крови, защитные белки (иммуноглобулины), муцины (слюна, секреты кишечника, бронхов).

В большинстве случаев олигосахаридная и белковая цепи связаны N-гликозидными связями, образуемыми концевыми остатками N-ацетилглюкозамина (со стороны олигосахарида) и амидной группой аспарагина (в составе белковой цепи).



К гликопротеинам принадлежат вещества, определяющие групповую специфичность крови, которую необходимо учитывать при ее переливании. Структурную основу этих веществ составляет полипептидная цепь, к которой присоединено до 55 олигосахаридных цепей, состоящих в среднем из 21—23 моносахаридных остатков. Углеводная и пептидная части связываются между

собой гликозидными связями с участием гидроксильных групп остатков серина или треонина.

Олигосахаридные цепи характеризуются наличием на невосстанавливающих концах определенных последовательностей трех — пяти моносахаридных звеньев и именно эти концы, называемые *детерминантами*, определяют групповую специфичность крови.

Детерминантными моносахаридами группы крови А системы АВ0(Н) служит N-ацетилгалактозамин, группы В — D-галактоза, группы 0(Н) — L-фукоза. С изменением детерминанты меняется группа крови. Так, в 70-х гг. в эксперименте in vitro было показано, что в результате обработки эритроцитов с детерминантой В ферментом *галактозидазой* отщепляется остаток галактозы и детерминанта В превращается в детерминанту 0(Н), т.е. из эритроцитов III группы были получены эритроциты I группы крови.

Антигенные детерминанты могут находиться в составе не только гликопротеинов, но и гликолипидов. Это свидетельствует о важной роли углеводов в проявлении защитных функций организма (иммунитета).

В настоящей главе рассмотрено строение большого числа представителей углеводов, имеющих важное биологическое значение. Несмотря на существенные отличия в свойствах и биологическом функционировании различных полисахаридов, их объединяет одна родственная черта: все они построены с использованием либо непосредственно D-глюкопиранозы, либо ее модификаций — аминозамещенных и карбоксилсодержащих производных. В роли аминопроизводного выступает D-глюкозамин, а карбоксилсодержащего производного — D-глюкуроновая кислота. Наиболее распространенными типами гликозидной связи являются α-или β(1→4)-гликозидные связи. Достаточно редко для построения полисахаридов привлекается другой моносахарид (например галактопиранозный скелет в хондроитинсульфатах). В табл. 12.2 показана универсальная распространенность D-глюкозы и ее производных в построении биополимеров углеводной природы, что еще раз подчеркивает уникальность D-глюкозы, имеющей среди других моносахаридов наиболее термодинамически устойчивое конфигурационное и конформационное строение.

▲ Основные понятия и термины

Классификация углеводов
Моносахариды
— классификация
— открытые и циклические формы
— формулы Фишера
— формулы Хеуорса
— стереоизомерия
— конформации
— энантиомеры

Таблица 12.2. **Структурные моносахаридные единицы природных ди- и полисахаридов**

Название углевода	Структурные моносахаридные единицы		Характер гликозидных связей		
	D-глюкопираноза или ее аналоги	другие моносахариды или их производные			
Дисахариды					
Мальтоза	Глюкоза	—	α(1→4)		
Целлобиоза	—»—	—	β(1→4)		
Лактоза	—»—	Галактоза	β(1→4)		
Сахароза	—»—	Фруктоза	β(2→1)		
Полисахариды					
Крахмал:					
амилоза	—»—	—	α(1→4)		
амилопектин	—»—	—	α(1→4)	α(1→6)	
Гликоген	—»—	—	α(1→4)	α(1→6)	
Декстраны	—»—	—	α(1→4)	α(1→6)	α(1→3) α(1→2)
Целлюлоза	—»—	—	β(1→4)		
Хитин	N-ацетилглюкозамин	—	β(1→4)		
Мурамин	N-ацетилглюкозамин N-ацетилглюкозамин[1]	—	β(1→4)		
Гиалуроновая кислота	N-ацетилглюкозамин Глюкуроновая кислота	—	β(1→4)	β(1→3)	
Хондроитинсульфаты	Глюкуроновая кислота	N-ацетилгалактозамин[2]	β(1→4)	β(1→3)	
Гепарин	Глюкозамин[2] Глюкуроновая кислота	L-идуроновая кислота	α(1→4)		

[1] Содержит остаток молочной кислоты.
[2] Содержит сульфатные группы.

— **диастереомеры, аномеры, эпимеры**
— **цикло-оксо-таутомерия**
— **мутаротация**

Реакции моносахаридов
— **алкилирование (простые эфиры)**
— **ацилирование (сложные эфиры)**
— **ацетализация (полуацетали, ацетали)**

— **гидролиз: сложных эфиров;**
— **гликозидов; дисахаридов; полисахаридов**
— **окисление: гликоновые, гликаровые, гликуроновые кислоты; реакция серебряного зеркала;**

реакция с реактивом Фелинга
— восстановление (альдиты)
— декарбоксилирование гликуроновых кислот
— взаимные превращения альдоз и кетоз

Строение дисахаридов
— восстанавливающие
— невосстанавливающие

Строение полисахаридов
— крахмал
— гликоген
— декстран
— целлюлоза

Гетерополисахариды
— хондроитинсульфаты
— гиалуроновая кислота

Смешанные биополимеры
— пептидогликаны
— протеогликаны
— гликопротеины

Глава 13
НУКЛЕОТИДЫ И НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Нуклеиновые кислоты играют главную роль в передаче наследственных признаков (генетической информации) и управлении процессом биосинтеза белка. История их изучения начинается с выделения швейцарским химиком Ф. Мишером (1869) из ядер клеток вещества кислотного характера, названного им нуклеином и получившего позже название нуклеиновые кислоты. К нуклеиновым кислотам был проявлен большой интерес, так как еще до их выделения было установлено, что материал клеточного ядра обладает способностью к наследованию признаков. За сравнительно короткий срок в области нуклеиновых кислот были получены значительные результаты, которые смело можно отнести к наиболее выдающимся успехам современного естествознания.

Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные соединения, молекулярная масса которых колеблется в пределах от 25 тыс. до 1 млн. Их полимерные цепи построены из мономерных единиц — **нуклеотидов**, в связи с чем нуклеиновые кислоты называют **полинуклеотидами**. Особенность нуклеотидов состоит в том, что обычно «неделимое» мономерное звено (например, аминокислотный остаток в белках) в данном случае представляет собой трехкомпонентное образование, включающее гетероциклическое основание, углеводный остаток и фосфатную группу.

Углеводными компонентами служат две пентозы: D-рибоза и 2-дезокси-D-рибоза. Отсюда нуклеиновые кислоты делятся на рибонуклеиновые, содержащие рибозу (РНК), и дезоксирибонуклеиновые, содержащие дезоксирибозу (ДНК).

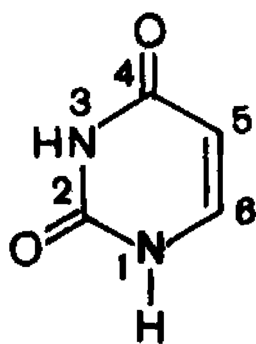
13.1. НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ

Нуклеиновые основания. Так в химии нуклеиновых кислот называют входящие в их состав гетероциклические соединения пиримидинового и пуринового рядов. В качестве заместителей в гетероциклическом ядре они содержат либо оксо- (урацил, ти-

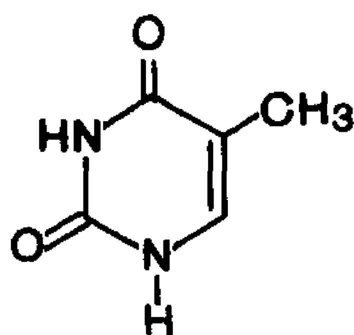
мин), либо аминогруппу (аденин), либо одновременно обе эти группы (цитозин, гуанин). Для них принято сокращенное трехбуквенное обозначение, составленное из первых букв их латинского названия.

Нуклеиновые основания (в лактамной форме)

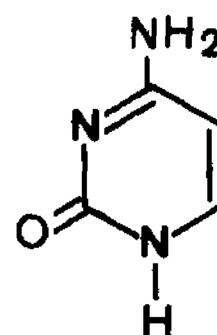
Пиримидиновые



Урацил Ura (2,4-диоксопиримидин)

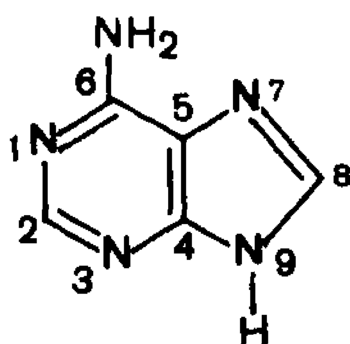


Тимин Thy (5-метил-2,4-диоксопиримидин, 5-метилурацил)

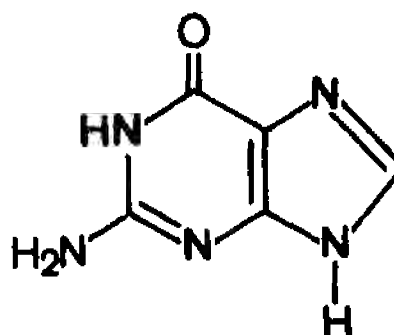


Цитозин Cyt (4-амино-2-оксопиримидин)

Пуриновые



Аденин Ade (6-аминопурин)



Гуанин Gua (2-амино-6-оксопурин)

Известно, что гидрокси- и аминопроизводные гетероциклического ряда способны к лактим-лактамной и амино-иминной таутомерии соответственно (см. 10.4). Однако, при физиологических условиях нуклеиновые основания существуют только в лактамной и аминной формах. И в лактамных таутомерах, т. е. оксоформе, гетероциклы сохраняют ароматичность и имеют плоское строение (рис. 13.1). Ароматичность гетероциклов лежит в основе их относительно высокой термодинамической стабильности.

В замещенном пиримидиновом цикле в лактамных формах нуклеиновых оснований шестиэлектронное π-облако образуется за счет двух *p*-электронов связанных двойной связью атомов углерода и четырех электронов двух неподеленных пар атомов азота. Делокализация π-электронного облака по всему гетероциклу осуществляется с участием sp^2-гибридизационного атома углерода карбонильной группы (одного — в цитозине, гуанине и двух — в урациле, тимине). В карбонильной группе вследствие сильной поляризации π-связи C=O *p*-орбиталь атома углерода становится как бы вакантной и, следовательно, способной принять участие в делокализации неподеленной пары электронов соседнего амидного атома азота.

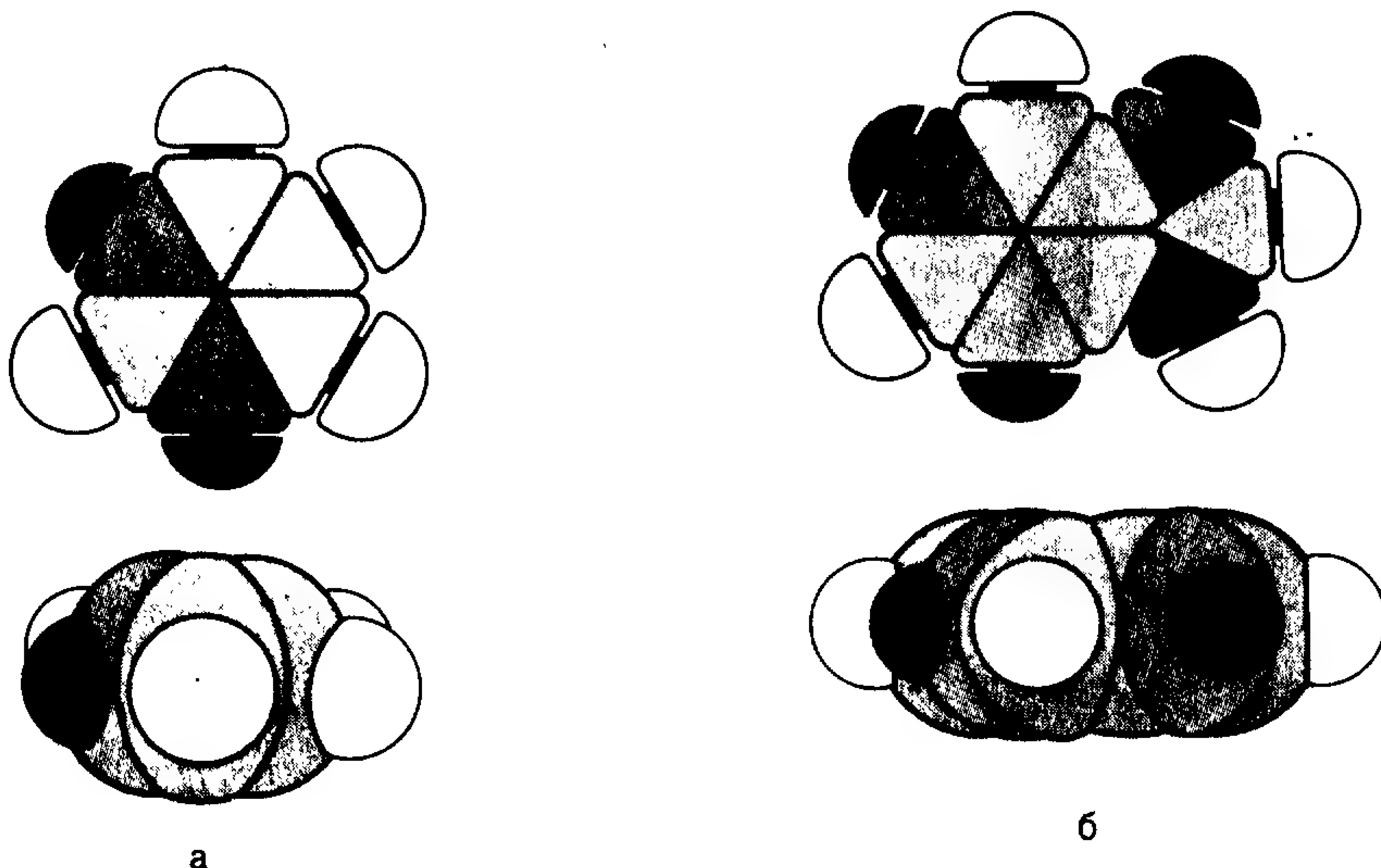
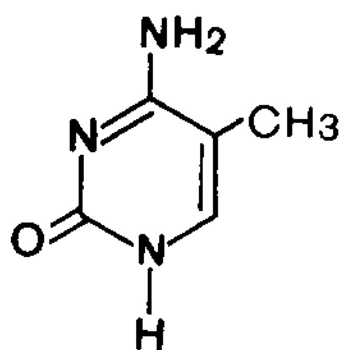


Рис. 13.1. Плоское строение молекул пиримидина (а) и пурина (б).

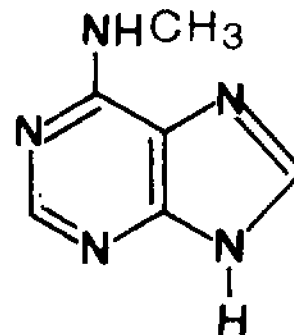
Нуклеиновые кислоты различаются входящими в них гетероциклическими основаниями: урацил входит только в РНК, а тимин — в ДНК.

РНК	ДНК
Урацил	Тимин
Цитозин, аденин, гуанин	**Цитозин, аденин, гуанин**

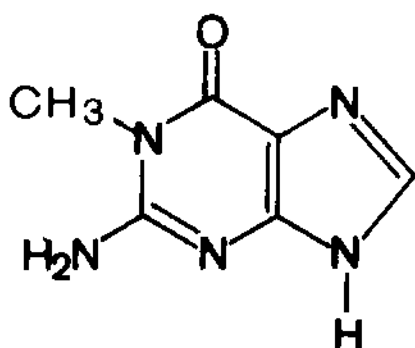
Кроме этих нуклеиновых оснований, называемых основными, в небольших количествах встречаются другие гетероциклические основания. К таким редким (минорным) компонентам относятся, например, гипоксантин (см. 10.5), метилированные (5-метилцитозин, 6-N-метиладенин, 1-N-метилгуанин и др.) и гидрированные (дигидроурацил) производные.



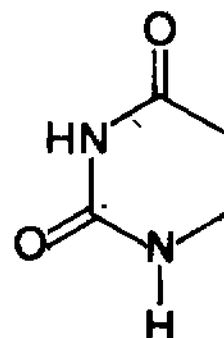
5-Метилцитозин m^5Cyt



6-N-метиладенин m^6Ade



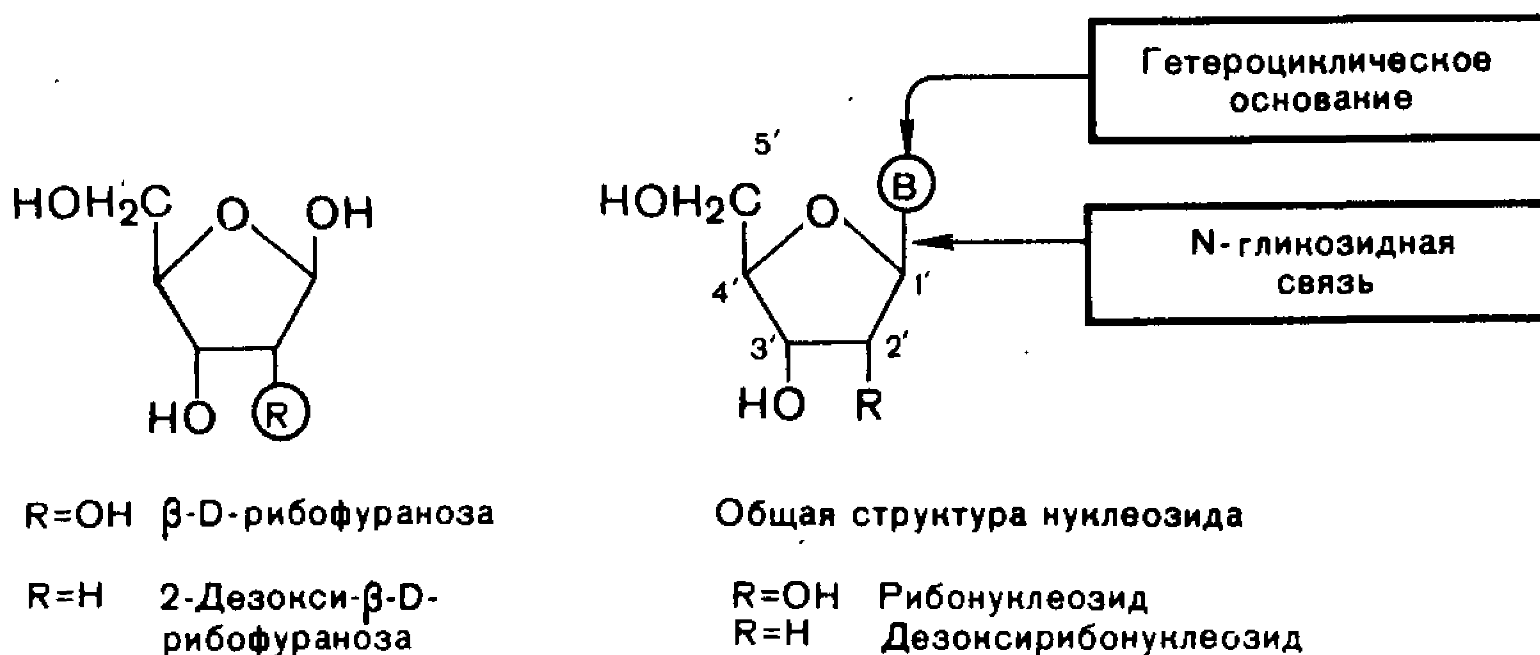
1-N-метилгуанин m^1Gua



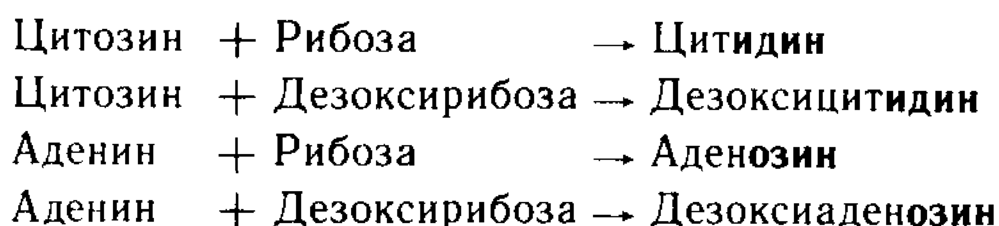
Дигидроурацил UH_2

Нуклеозиды. Рассмотренные выше гетероциклические основания образуют N-гликозиды с D-рибозой или 2-дезокси-D-рибозой. В химиии нуклеиновых кислот такие N-гликозиды называют нуклеозидами.

D-рибоза и 2-дезокси-D-рибоза в состав природных нуклеозидов входят в фуранозной форме (атомы углерода в них нумеруют цифрой со штрихом). Гликозидная связь осуществляется между аномерным атомом углерода С-1 рибозы (или дезоксирибозы) и атомом азота N-1 пиримидинового и N-9 пуринового оснований. Природные нуклеозиды всегда являются β-аномерами.

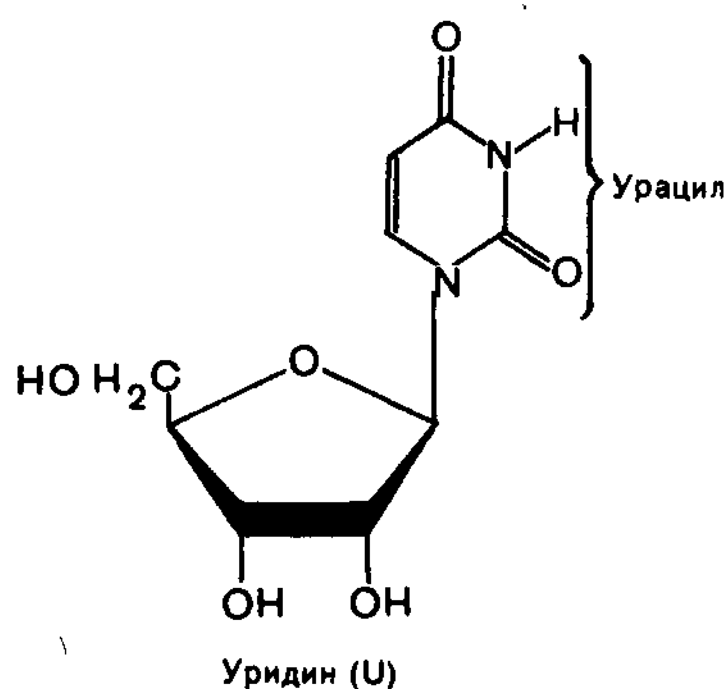


В зависимости от природы углеводного остатка различают рибонуклеозиды и дезоксирибонуклеозиды. Названия нуклеозидов строятся как для гликозидов, например β-аденинрибофуранозид и т. п. Однако более употребительны названия, производимые от тривиального названия соответствующего нуклеинового основания с суффиксами -**идин** у пиримидиновых и -**озин** у пуриновых нуклеозидов.

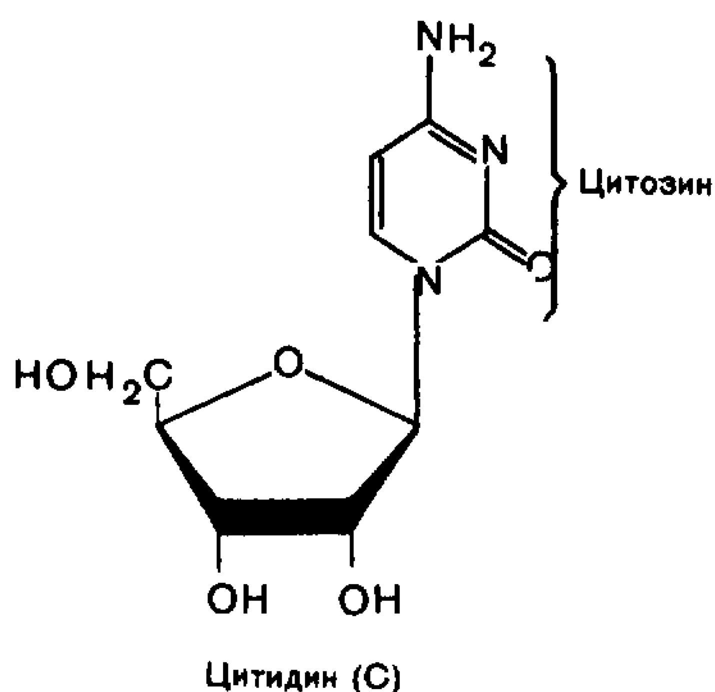

Цитозин + Рибоза → Цит**идин**
Цитозин + Дезоксирибоза → Дезоксицит**идин**
Аденин + Рибоза → Аден**озин**
Аденин + Дезоксирибоза → Дезоксиаден**озин**

Исключение составляет название тимидин (а не дезокситимидин), используемое для дезоксирибозида тимина, входящего в состав ДНК. В тех редких случаях, когда тимин встречается в РНК, соответствующий нуклеозид называется риботимидином. Нуклеозиды сокращенно обозначают однобуквенным кодом (существует также система трехбуквенного кода). В однобуквенном сокращении используется начальная буква их латинского названия с добавлением префикса d в случае дезоксинуклеозидов, например дезоксиаденозин обозначается dA.

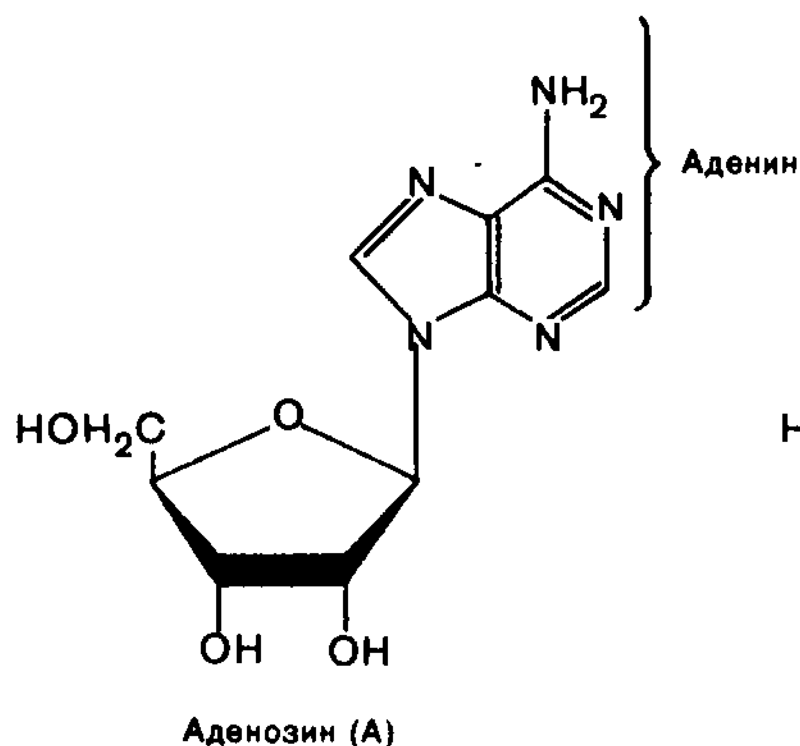
Нуклеозиды, входящие в состав РНК (рибонуклеозиды)



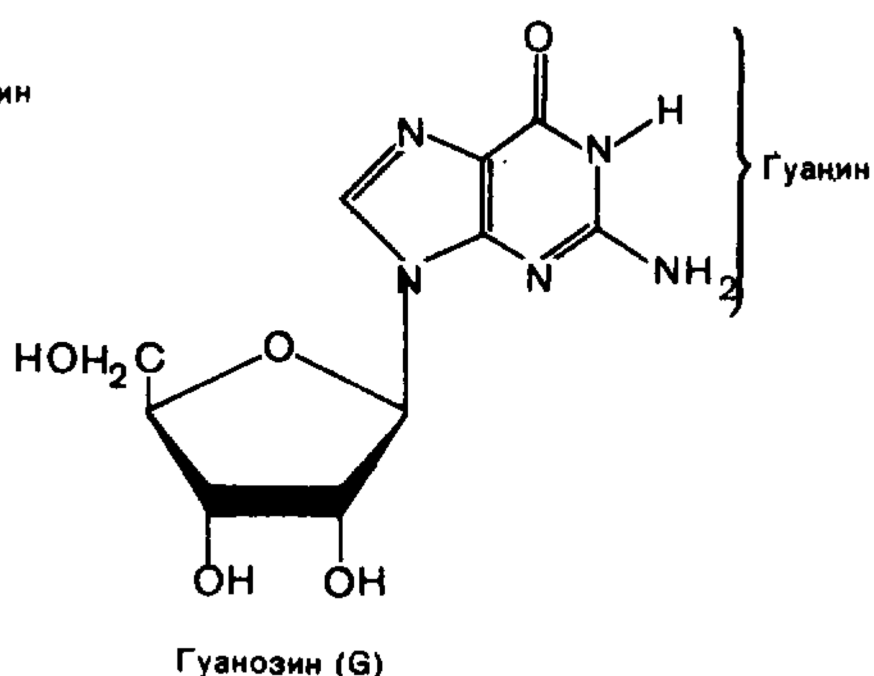
Уридин (U)



Цитидин (C)



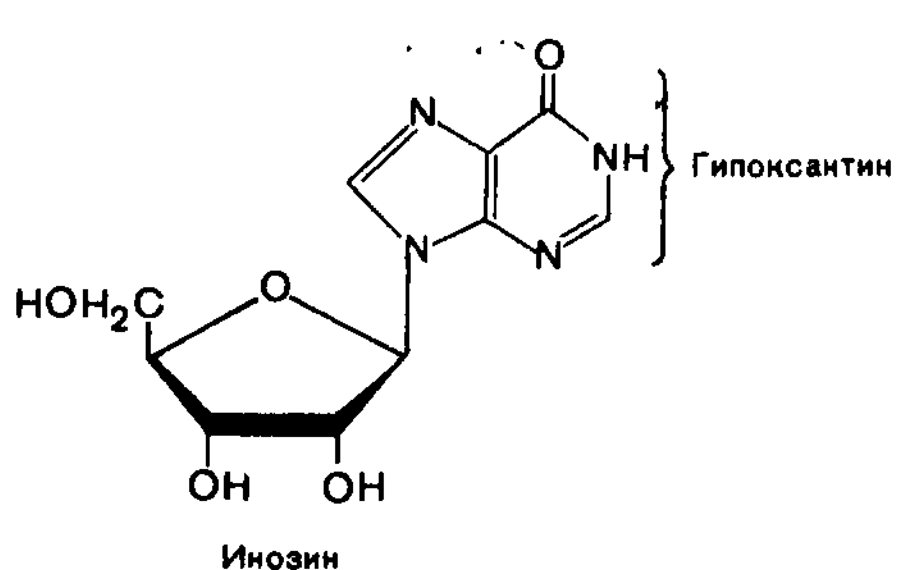
Аденозин (A)



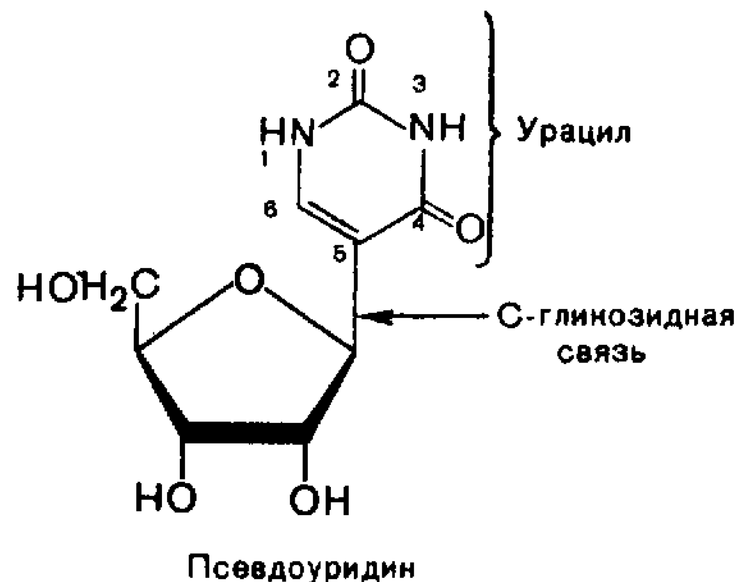
Гуанозин (G)

Являясь N-гликозидами, нуклеозиды устойчивы к гидролизу в слабощелочной среде, но расщепляются в кислой. Пуриновые нуклеозиды гидролизуются легко, пиримидиновые труднее.

В состав некоторых РНК входят необычные нуклеозиды. Например, довольно часто встречаются рибонуклеозиды — инозин, который можно рассматривать как продукт дезаминирования аденозина (см. 13.2), а также псевдоуридин, который является не N-, а C-гликозидом, с чем связана его высокая устойчивость к гидролизу:

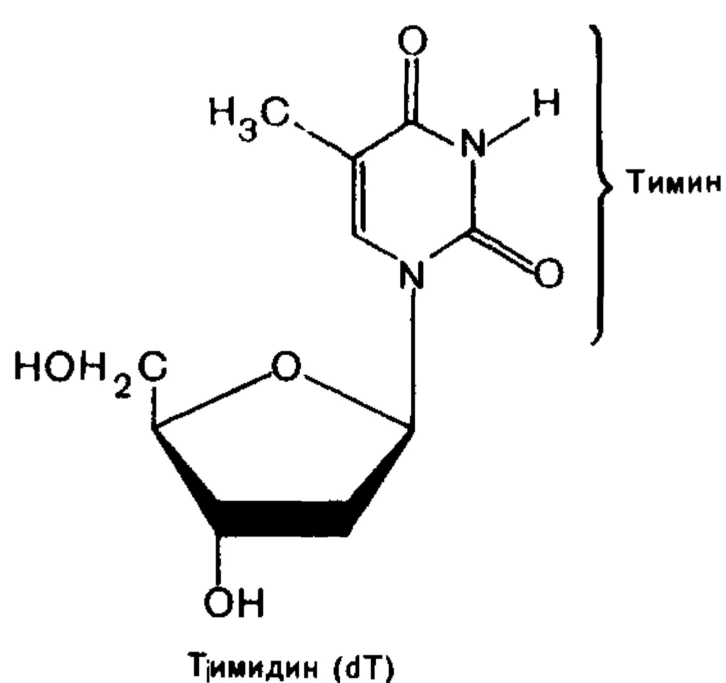


Инозин

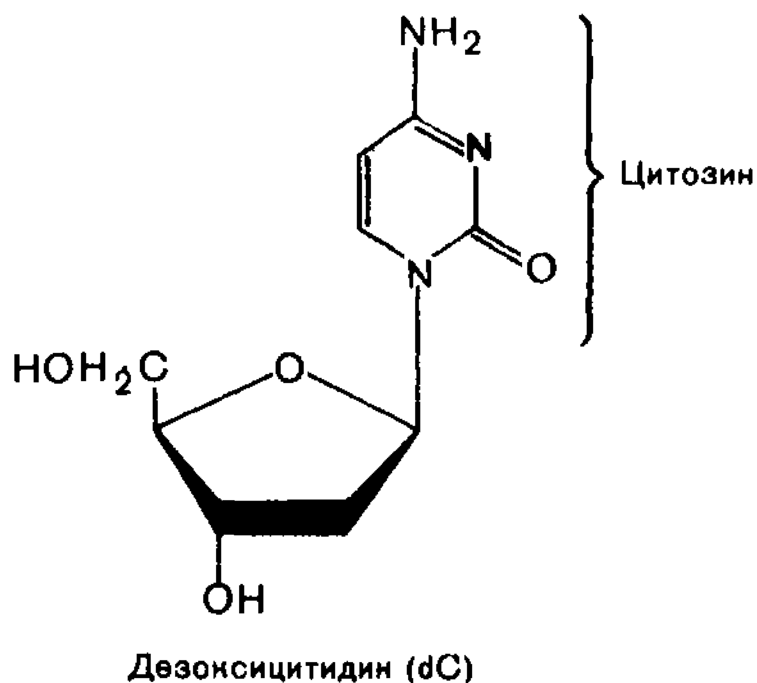


Псевдоуридин

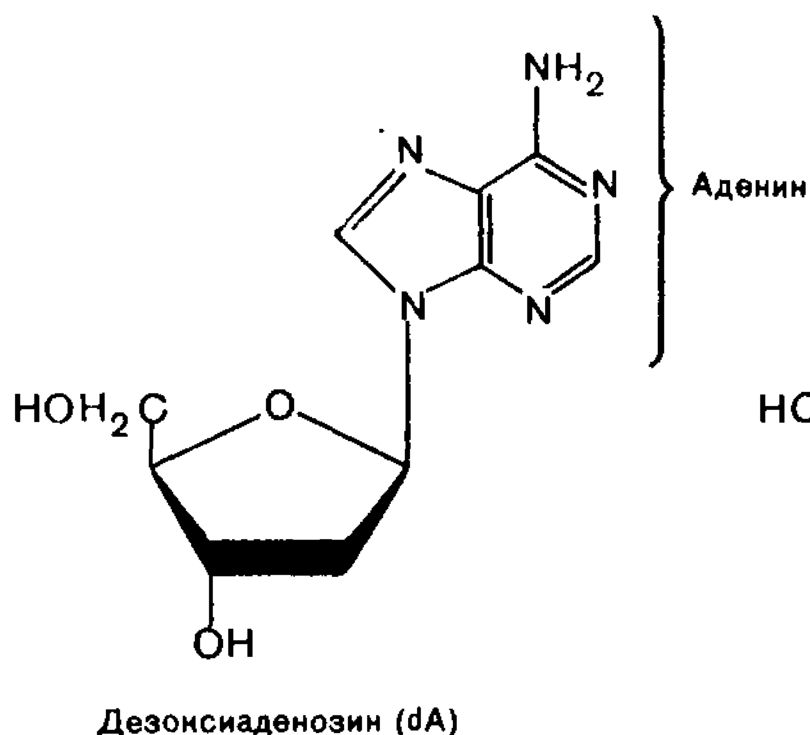
Нуклеозиды, входящие в состав ДНК (дезоксирибонуклеозиды)



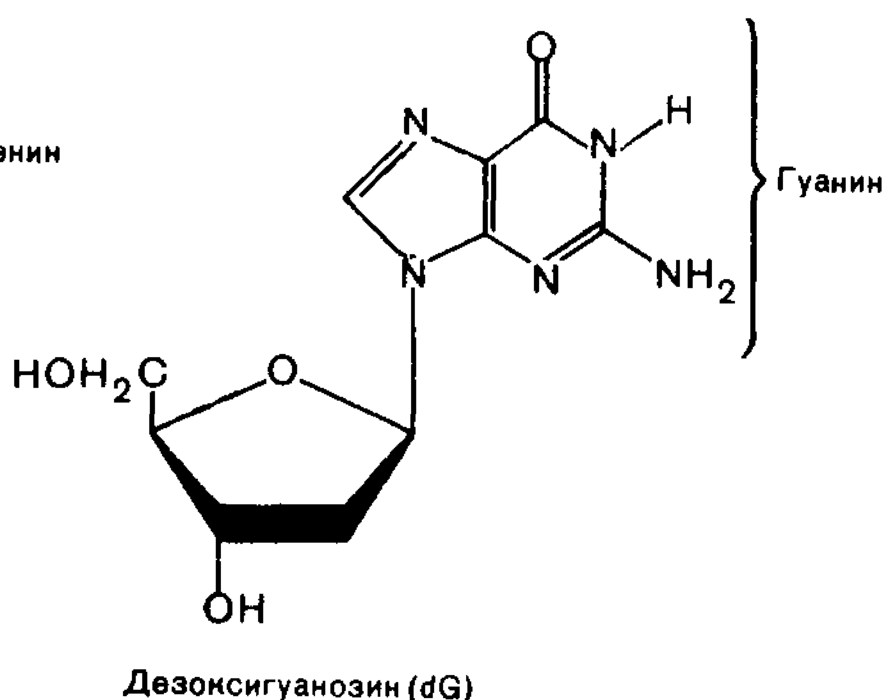
Тимидин (dT)



Дезоксицитидин (dC)

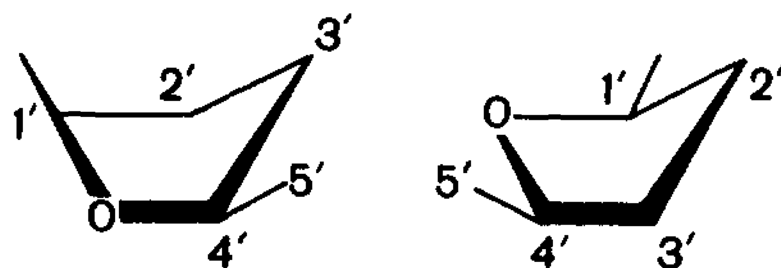


Дезоксиаденозин (dA)

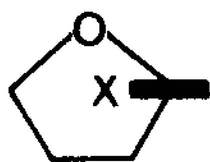


Дезоксигуанозин (dG)

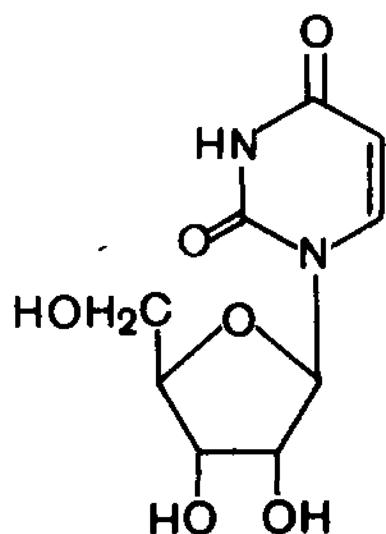
Пространственное строение нуклеозидов. Фуранозный цикл по конформационному строению подобен циклопентану (см. 3.2.2). Он имеет конформацию *конверта* с предпочтительным выведением из плоскости одного атома углерода — C-3′ или C-2′.



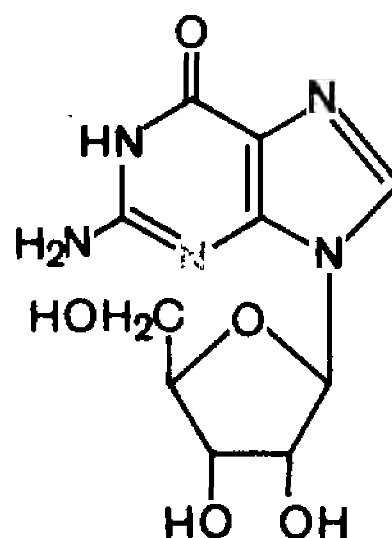
Плоские гетероциклы располагаются приблизительно перпендикулярно плоскости углеводного фрагмента. Гетероциклическое основание может вращаться вокруг гликозидной связи. Поскольку это вращение заторможено, то из общего числа конформаций имеют значение две наиболее устойчивые — *син*- и *анти*-конформеры. Они различаются положением атома кислорода оксогруппы пиримидинового основания или атома азота N-3 пуринового цикла (обозначим их X) относительно пентозного цикла: в *син*-конформере X повернут «внутрь» пентозного цикла, в *анти*-конформере — «наружу».



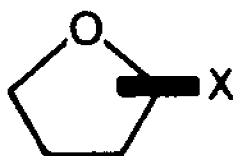
син-Конформер нуклеозида (схематически)



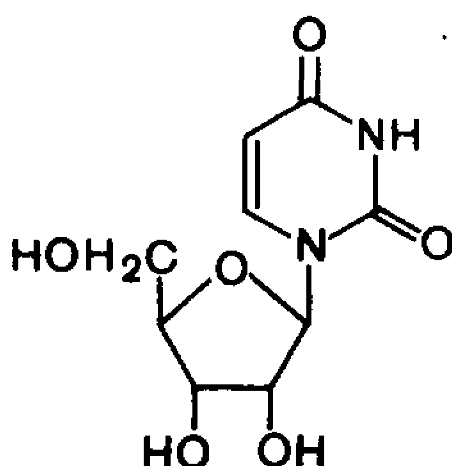
син-Уридин



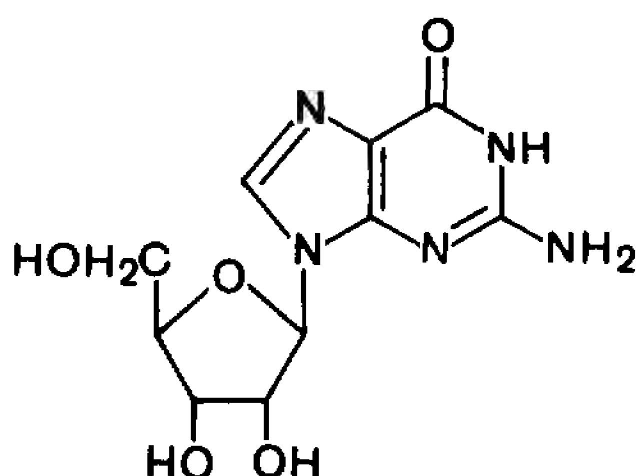
син-Гуанозин



анти-Конформер нуклеозида (схематически)



анти-Уридин



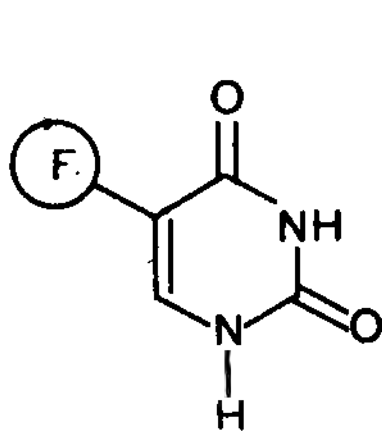
анти-Гуанозин

В кристаллическом состоянии нуклеозиды, как правило, имеют *анти*-конформацию, в растворе для пиримидиновых нуклеозидов характерны *анти*-, а для пуриновых — *анти*- и *син*-конформации. В макромолекулах ДНК и РНК нуклеозиды находятся в *анти*-конформации.

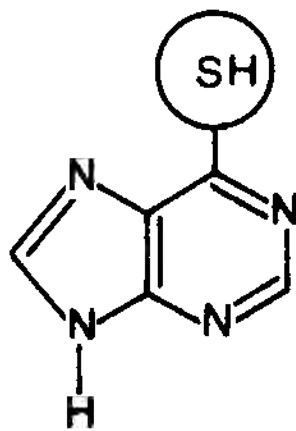


Лекарственные средства нуклеиновой природы. При лечении некоторых опухолевых заболеваний в качестве лекарственных средств используют синтетические производные пиримидинового и пуринового рядов, по строению похожие на естественные метаболиты (в данном случае — на нуклеиновые основания), но не полностью им идентичные, т. е. являющиеся антиметаболитами. Например, 5-фторурацил выступает в роли антагониста урацила и тимина, 6-меркаптопурин — аденина. Конкурируя с метаболитами, они нарушают на разных этапах синтез нуклеиновых кислот в организме.

Нуклеозиды-антибиотики. В клетках в свободном состоянии содержатся некоторые нуклеозиды, не являющиеся компонентами нуклеиновых кислот. Эти нуклеозиды обладают антибиотической активностью и приобретают все большее значение при лечении злокачественных образований. Известны несколько десятков таких нуклеозидов, выделенных из микроорганизмов, а также растительных и животных тканей.



5-Фторурацил



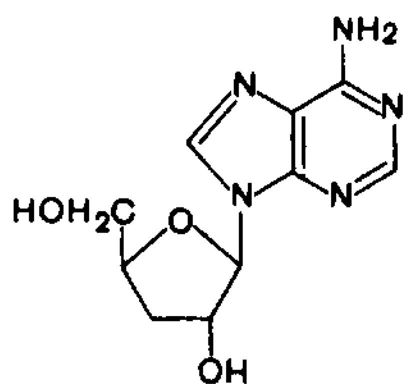
6-Меркаптопурин

Нуклеозиды-антибиотики отличаются от обычных нуклеозидов некоторыми деталями строения либо углеводной части, либо гетероциклического основания. Это позволяет им выступать, по-видимому, в роли антиметаболитов. Нуклеозидные антибиотики пиримидинового ряда часто подобны цитидину, пуринового ряда — аденозину.

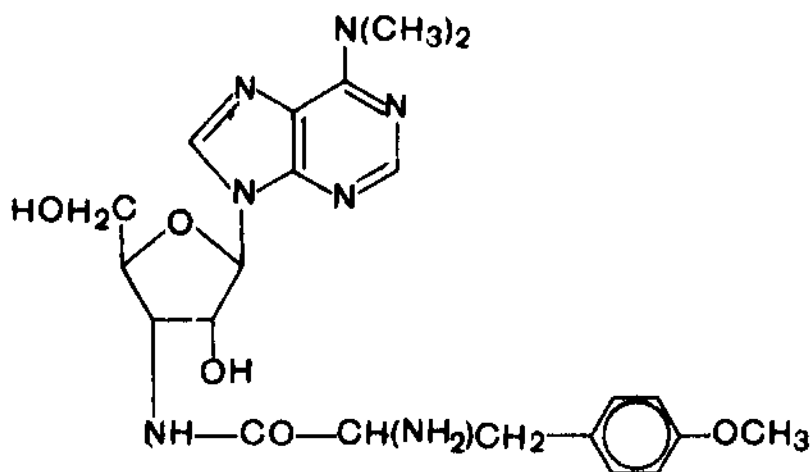
Например, выделенный из грибницы Cordyceps militaries антибиотик кордицепин отличается от аденозина только отсутствием в углеводном остатке 3′-OH-группы. Сильными антибиотическими свойствами обладает пуромицин, выделенный из культуральной жидкости Streptomyces alboniger.

Пуромицин представляет 3′-дезокси-3′-амино-N, N-диметиладенозин, ацилированный по 3′-аминогруппе остатком O-метилтирозина.

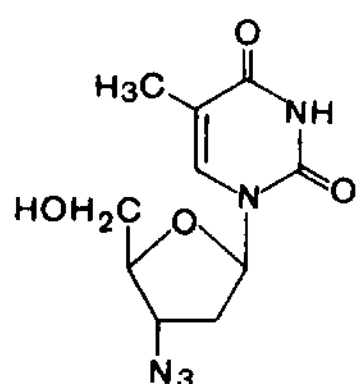
Он является ингибитором рибосомального синтеза белка. Выраженным действием на вирус СПИДа, снижающим его размножение, обладает азидотимидин.



Кордицепин



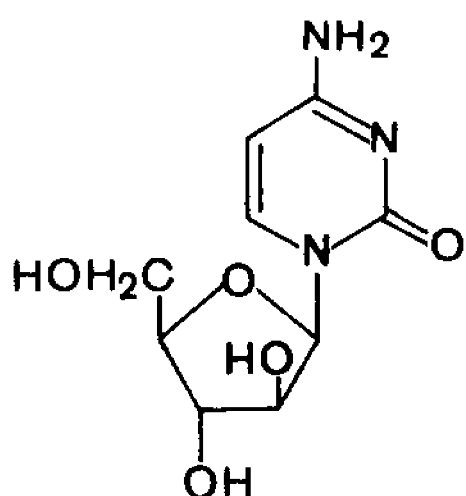
Пуромицин



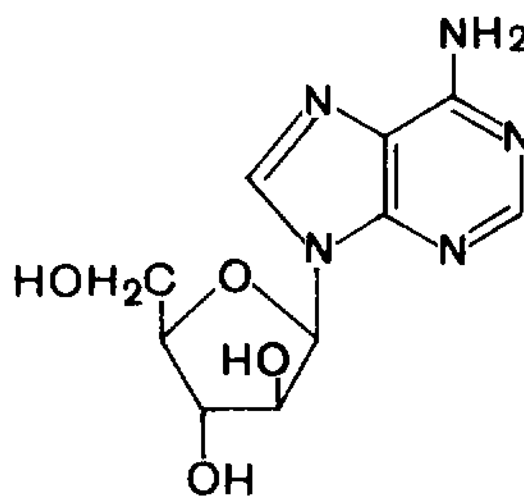
Азидотимидин

Некоторые микроорганизмы выделяют вещества нуклеозидной природы, в состав которых вместо рибозы входит ее эпимер по С-2 — β-D-арабиноза.

Например, сильными антивирусными и антигрибковыми свойствами обладают арабинозилцитозин и арабинозиладенин.



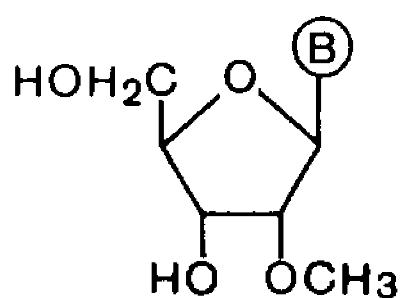
1-β-D-арабинофуранозил-цитозин



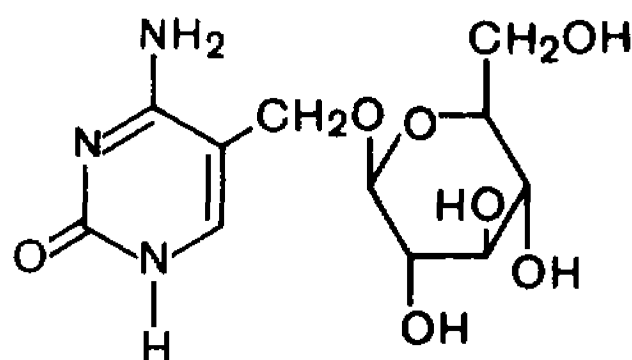
9-β-D-арабинофуранозиладенин

Как видно из приведенных выше примеров, имеющейся «небольшой» разницы в строении или конфигурации одного атома углерода (С-2) в углеводном остатке достаточно, чтобы соединение выполняло роль ингибитора биосинтеза ДНК. Это служит основой для создания новых лекарственных средств методом молекулярной модификации природных моделей.

В редких случаях в составе природных нуклеозидов встречаются другие углеводные фрагменты, например модифицированные рибозные остатки. Так, у 2′-О-метилнуклеозидов метилирована гидроксильная группа во 2-м положении рибозы. Иногда нуклеозиды содержат дополнительный углеводный остаток. Например, в состав ДНК некоторых бактериофагов входит нуклеозид, включающий минорное гетероциклическое основание — 5-гидроксиметилцитозин, связанный в свою очередь О-гликозидной связью (за счет первичноспиртовой группы) с глюкопиранозильным остатком.



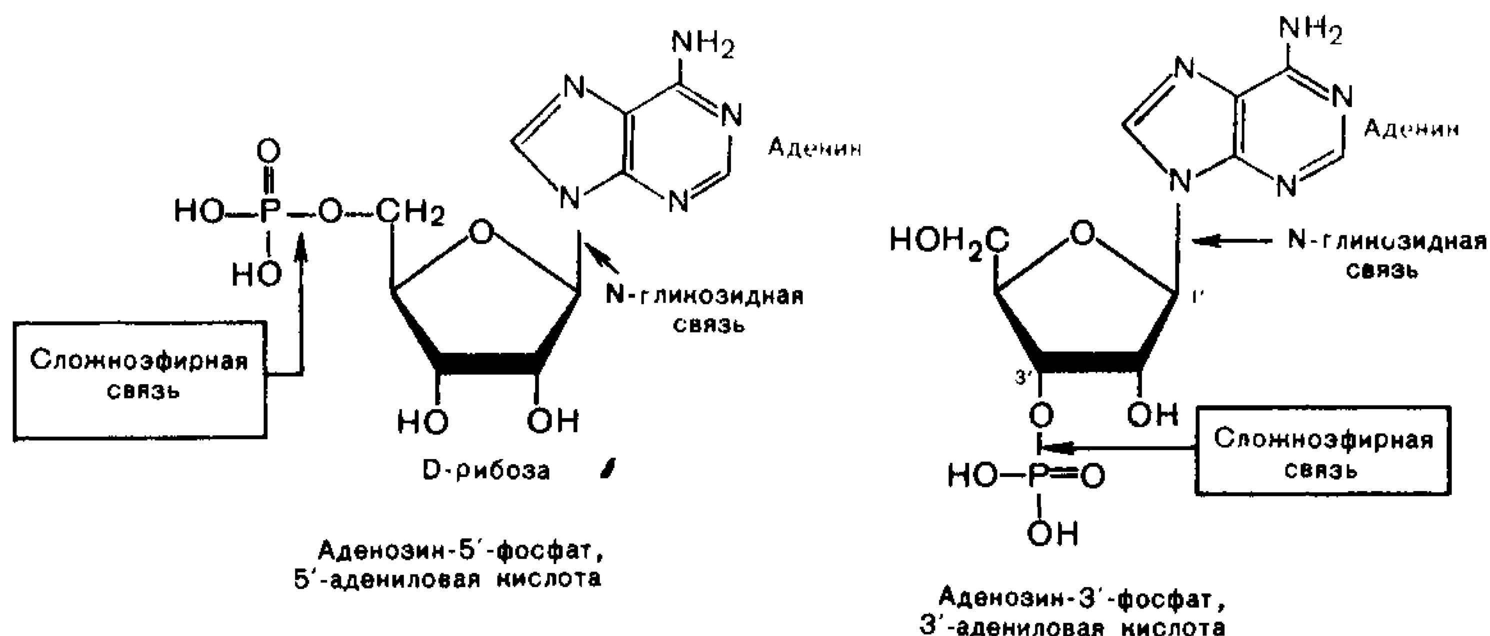
2′-О-метилнуклеозид



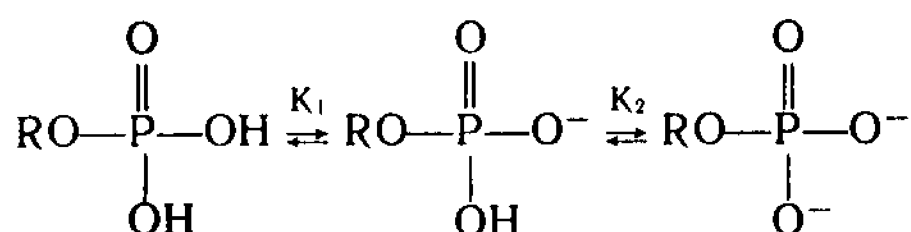
5-(β-D-глюкопиранозилгидроксиметил)-цитозин

Нуклеотиды. Нуклеотидами называются фосфаты нуклеозидов. Фосфорная кислота обычно этерифицирует спиртовый гидроксил при С-5′ или С-3′ в остатке рибозы (рибонуклеотиды) или дезоксирибозы (дезоксирибонуклеотиды).

Рассмотрим общий принцип строения нуклеотидов на примере фосфатов аденозина. Для связывания трех компонентов в молекуле нуклеотида используются сложноэфирная и N-гликозидная связи. Нуклеотиды можно рассматривать, с одной стороны, как эфиры нуклеозидов (фосфаты), с другой — как кислоты (в связи с наличием остатка фосфорной кислоты).



За счет фосфатного остатка нуклеотиды проявляют свойства двухосновной кислоты и в физиологических условиях при pH ~ 7 находятся в полностью ионизированном состоянии.



R — остаток нуклеозида

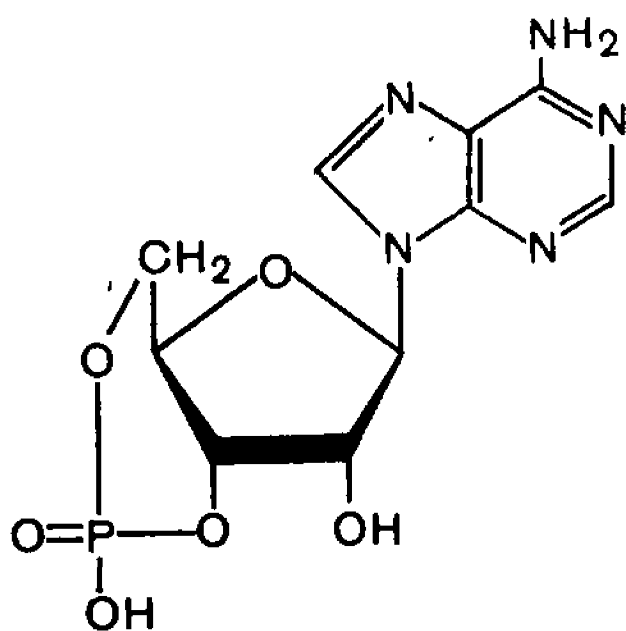
Для нуклеотидов используют два вида названий (табл. 13.1). Одно включает наименование нуклеозида с указанием положения в нем фосфатного остатка (например, аденозин-3′-фосфат, уридин-5′-фосфат), другое строится с добавлением суффикса **-овая кислота** к названию остатка пиримидинового (например, 5′-уридиловая кислота) или пуринового (например, 3′-адениловая кислота) оснований.

Используя принятый для нуклеозидов однобуквенный код, 5′-фосфаты записываются с добавлением латинской буквы «р» перед символом нуклеозида, 3′-фосфаты — после символа нуклеозида. Аденозин-5′-фосфат обозначается pA, аденозин-3′-фосфат — Ap и т. п. Эти сокращенные обозначения используются, как правило, для записи последовательности нуклеотидных остатков в нуклеиновых кислотах. По отношению к свободным нуклеотидам в биохимической литературе широко используются их названия как монофосфатов с отражением этого признака в сокращенном коде, например AMP для аденозин-5′-фосфата и т. д. (см. табл. 13.1).

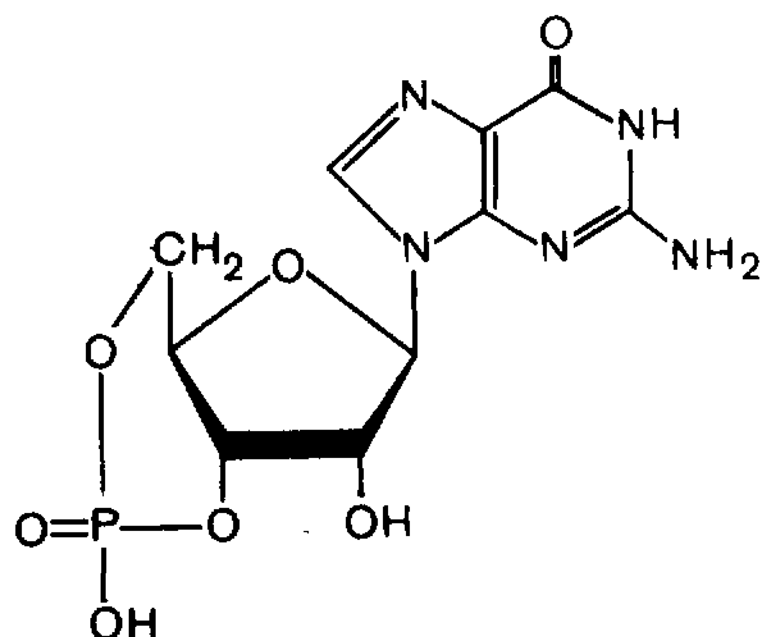
Циклофосфаты. К ним относятся нуклеотиды, у которых фосфорная кислота этерифицирует одновременно две гидроксильные группы углеводного остатка. Практически во всех клетках присутствуют два нуклеозидциклофосфата — аденозин-3′, 5′-циклофосфат и гуанозин-3′,5′-циклофосфат. В биохимической литературе широко используется их сокращенное обозначение как цикломонофосфатов, например, циклоаденозинмонофосфат — cAMP, циклогуанозинмонофосфат — cGMP.

Таблица 13.1. **Важнейшие нуклеотиды, входящие в состав нуклейновых кислот**

Название нуклеотидов		Сокращенные названия	
как фосфатов	как кислот		
Аденозин-5′-фосфат	5′-Адениловая кислота	pA	AMP
Гуанозин-5′-фосфат	5-Гуаниловая кислота	pG	GMP
Цитидин-5′-фосфат	5′-Цитидиловая кислота	pC	CMP
Уридин-5′-фосфат	5′-Уридиловая кислота	pU	UMP
Дезоксиаденозин-5′-фосфат	5′-Дезоксиадениловая кислота	pdA	dAMP
Дезоксигуанозин-5′-фосфат	5′-Дезоксигуаниловая кислота	pdG	dGMP
Дезоксицитидин-5′-фосфат	5′-Дезоксицитидиловая кислота	pdC	dCMP
Тимидин-5′-фосфат	5′-Тимидиловая кислота	pdT	dTMP



Аденозин-3′,5′-циклофосфат



Гуанозин-3′,5′-циклофосфат

Важная биологическая роль циклических нуклеотидов стала известна относительно недавно. Аденозин-3′,5′-циклофосфат был выделен в 1959 г. при изучении механизма действия некоторых гормонов, в частности адреналина, как регуляторов метаболизма углеводов. Выяснилось, что адреналин в первую очередь активирует фермент *аденилатциклазу*, ответственный за синтез аденозин-3′, 5′-циклофосфата, выполняющего роль внутриклеточного «посредника», вызывающего в свою очередь в клетке индуцируемый гормоном цикл превращений.

13.2. СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

ДНК содержатся в основном в ядрах клеток, РНК преимущественно находятся в рибосомах, а также протоплазме клеток. Основная роль РНК заключается в непосредственном участии в биосинтезе белка. Известны три вида клеточных РНК: транспортная (тРНК), матричная (мРНК) и рибосомная (рРНК). Они различаются по местоположению в клетке, составу и размерам, а также функциям.

Строение полинуклеотидной цепи. В полинуклеотидных цепях

нуклеотидные звенья связываются через фосфатную группу. Фосфатная группа образует две сложноэфирные связи: с C-3′ предыдущего и с C-5′ последующего нуклеотидных звеньев (рис. 13.2). Каркас цепи состоит из чередующихся пентозных и фосфатных остатков, а гетероциклические основания являются «боковыми» группами, присоединенными к пентозным остаткам. Нуклеотид со свободной 5′-OH-группой называется 5′-концевым, нуклеотид со свободной 3′-OH-группой — 3′-концевым.

На рис. 13.3 приведено строение произвольного участка цепи ДНК, включающего четыре нуклеиновых основания. Легко представить, какое множество сочетаний может быть получено за счет варьирования последовательности четырех нуклеотидных остатков. Принцип построения цепи РНК такой, как и у ДНК, с двумя исключениями: пентозным остатком в РНК служит D-рибоза, а в наборе гетероциклических оснований используется не тимин, а урацил.

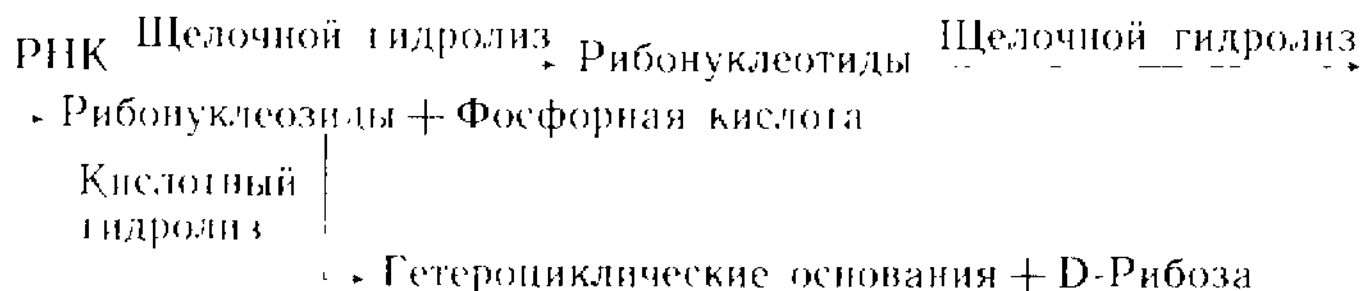
Первичная структура нуклеиновых кислот определяется последовательностью нуклеотидных звеньев, связанных ковалентными связями в непрерывную цепь полинуклеотида.

Для удобства записи первичной структуры существуют несколько способов сокращений. Один из них заключается в использовании ранее приведенных сокращенных названий нуклеозидов. Например, показанный на рис. 13.3 фрагмент цепи ДНК может быть записан как d(ApCpGpTp...) или в другом варианте d(A—C—G—T...). Часто букву d опускают, если очевидно, что речь идет о ДНК.

Нуклеиновые кислоты представляют собой гетерополимеры, так как состоят из нуклеотидов с разными гетероциклическими основаниями. С исследовательскими целями иногда синтезируют с помощью ферментов гомополимерные нуклеиновые кислоты, например полиадениловую кислоту.

Первичная структура нуклеиновых кислот. Важной характеристикой нуклеиновых кислот служит нуклеотидный состав, т. е. набор и соотношение нуклеотидных компонентов. Установление нуклеотидного состава, как правило, осуществляют путем исследования продуктов гидролитического расщепления нуклеиновых кислот.

ДНК и РНК различаются поведением в условиях щелочного и кислотного катализа. ДНК устойчивы к гидролизу в щелочной среде. РНК легко гидролизуются в мягких условиях в щелочной среде до нуклеотидов, которые в свою очередь способны в щелочной среде отщеплять остаток фосфорной кислоты с образованием нуклеозидов. Нуклеозиды в кислой среде гидролизуются до гетероциклических оснований и углеводов.



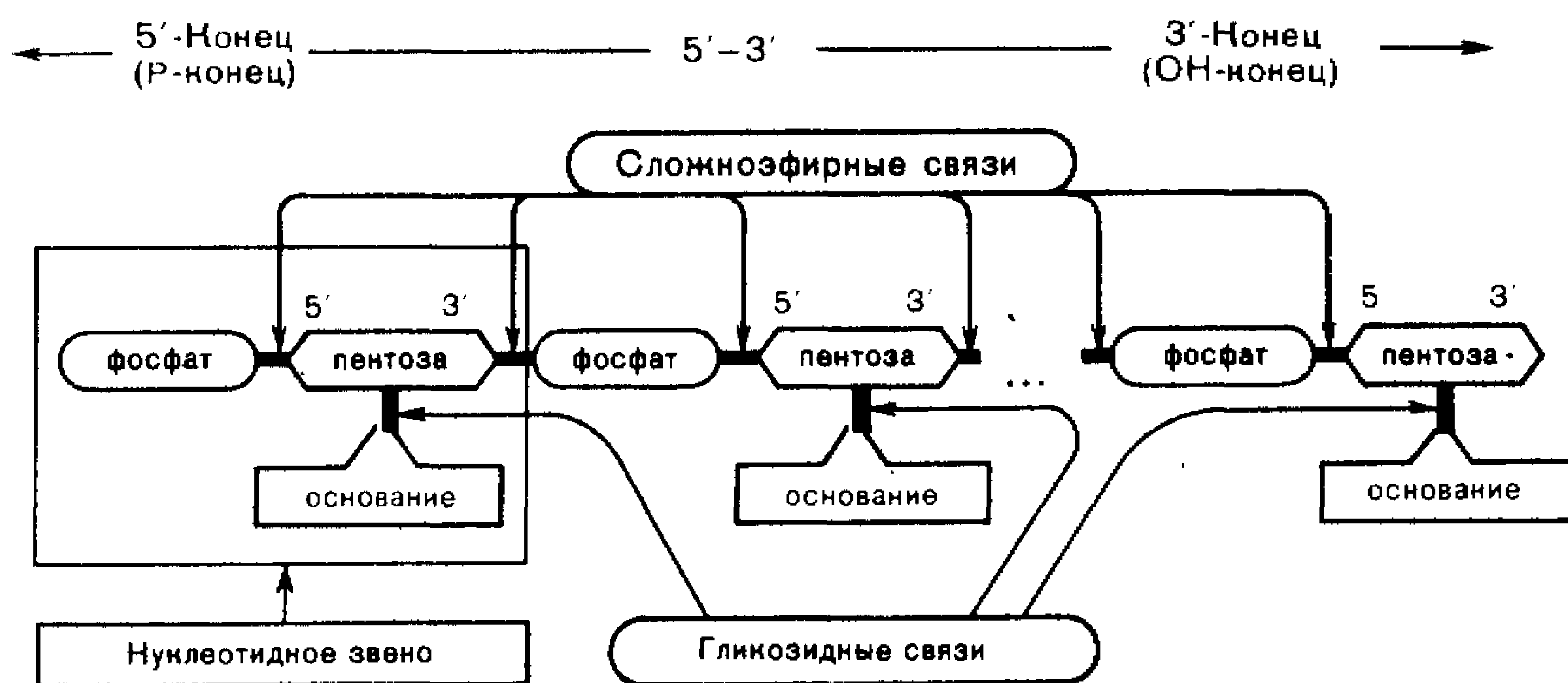


Рис. 13.2. Общее построение полинуклеотидной цепи.

Химический гидролиз ДНК почти не применяют из-за осложнения его побочными процессами. Более предпочтителен ферментативный гидролиз под действием *нуклеаз*. Обычно для этой цели используют змеиный яд, в котором содержатся ферменты, расщепляющие фосфодиэфирные связи. Такие ферменты проявляют специфичность по отношению к разным типам нуклеиновых кислот.

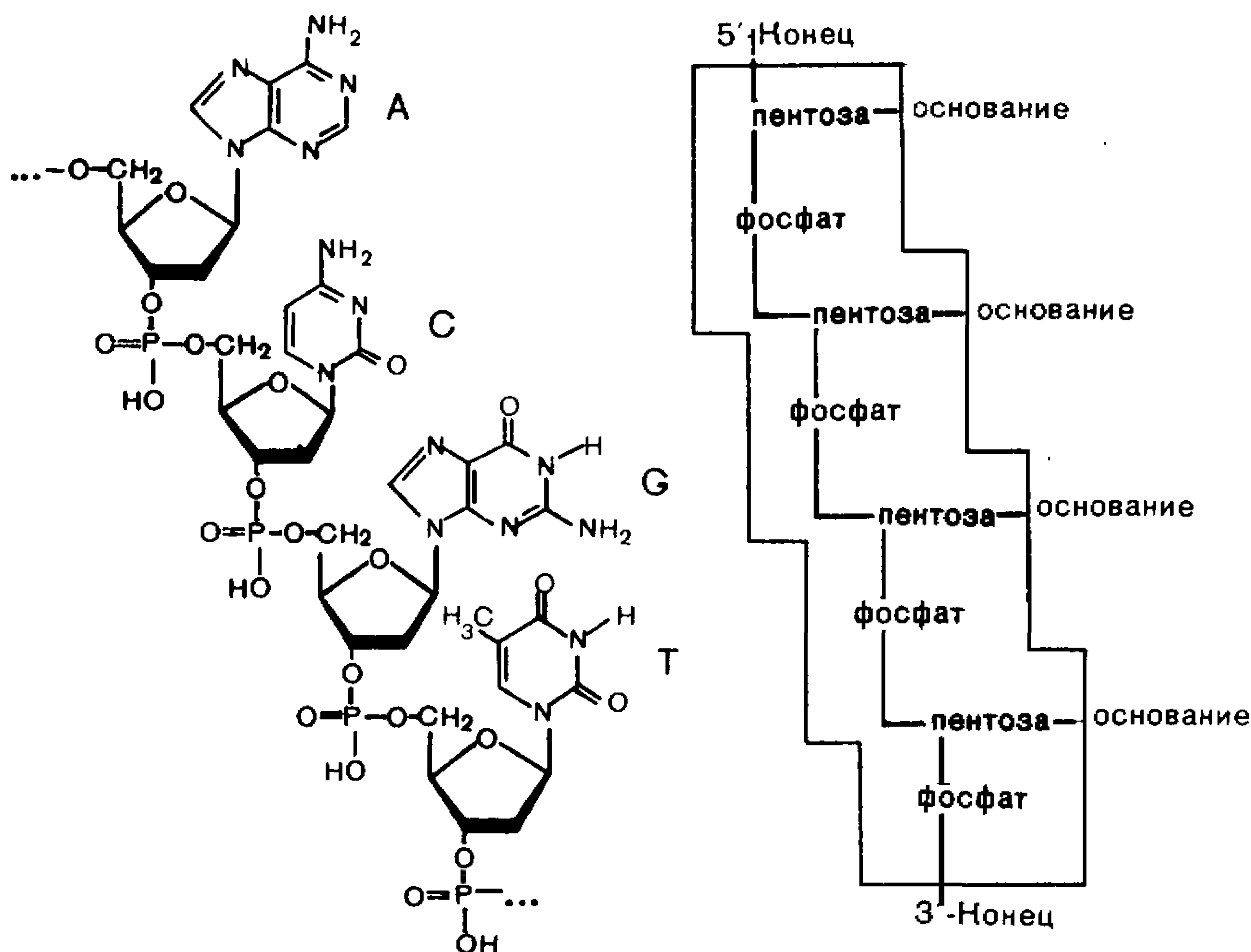


Рис. 13.3. Первичная структура участка цепи ДНК.

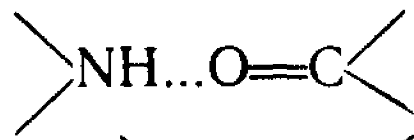
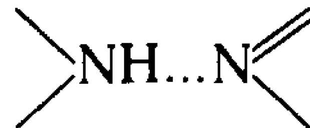
Выделение и идентификацию компонентов нуклеиновых кислот производят с помощью физико-химических методов. Очень важную роль в разделении сложных смесей играют хроматографические методы (см. 15.1). Пиримидиновые и пуриновые основания, обладающие заметным поглощением около 260 нм, обычно идентифицируют с помощью УФ-спектроскопии (см. 15.3.1). Поскольку нуклеотиды имеют кислотный характер и способны находиться в ионизированном состоянии, то для идентификации их используют также электрофорез (см. 15.1).

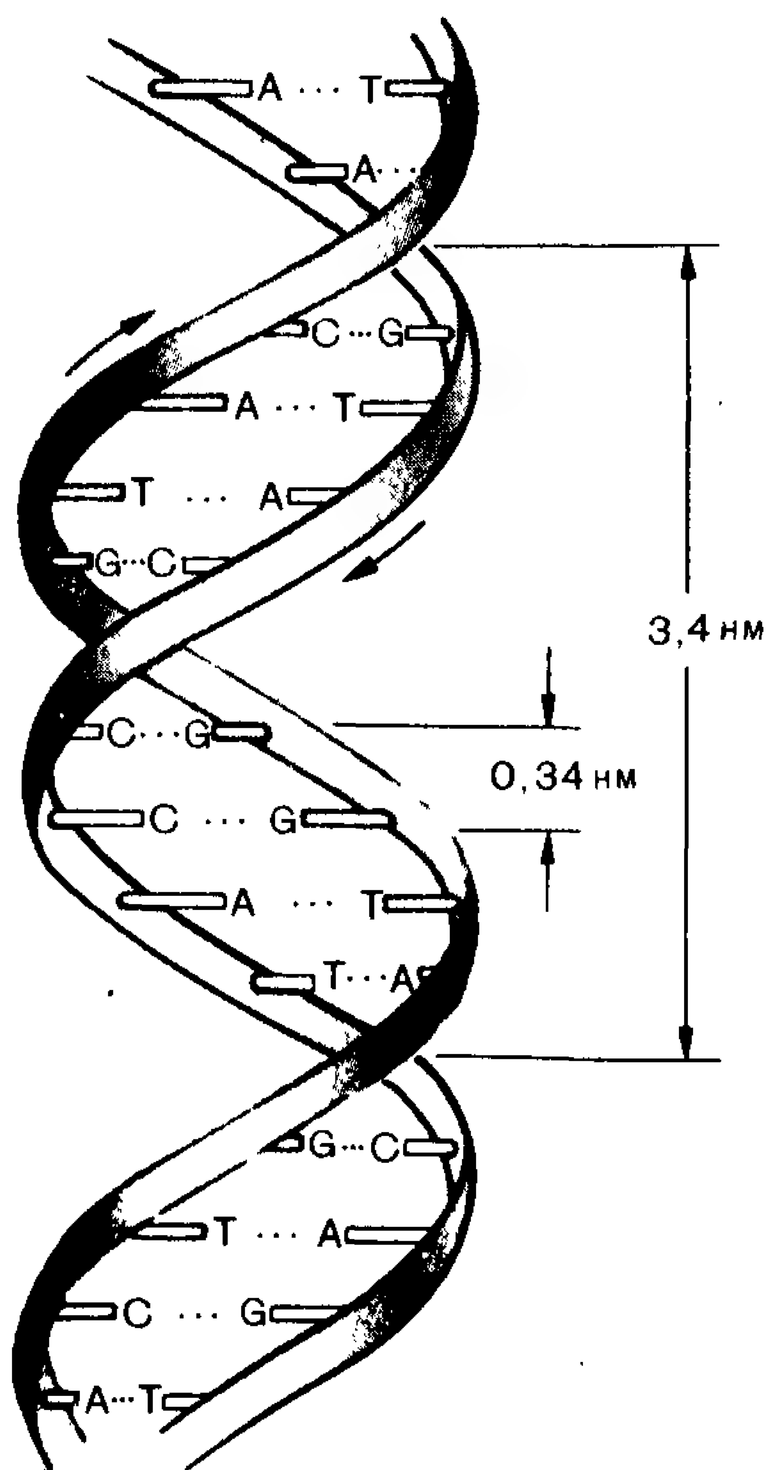
В понятие первичной структуры нуклеиновых кислот наряду с нуклеотидным составом входит нуклеотидная последовательность, т. е. порядок чередования нуклеотидных звеньев. Общий подход к установлению последовательности нуклеотидных звеньев заключается в использовании блочного метода: сначала полинуклеотидную цепь направленно расщепляют на более мелкие блоки (олигомеры) и в них определяют нуклеотидную последовательность. Такой анализ повторяют, используя другие расщепляющие агенты, делящие цепь на фрагменты в иных местах по сравнению с предыдущими приемами. В целом полинуклеотидную цепь расщепляют каждый раз на довольно короткие фрагменты.

Наиболее удобными объектами исследования оказались транспортные РНК вследствие относительно небольшой молекулярной массы. К настоящему времени изучены состав и нуклеотидная последовательность более чем у 100 тРНК. Достигнуты большие успехи и в установлении первичной структуры многих ДНК.

Вторичная структура ДНК. Под вторичной структурой понимают пространственную организацию полинуклеотидной цепи. В 1953 г. Дж. Уотсон и Ф. Крик, обобщив работы многих современников (М. Уилкинс, Э. Чаргафф, А. Тодд, Л. Полинг), описали вторичную структуру ДНК в виде двойной спирали (рис. 13.4). Она характерна для большинства молекул ДНК (в настоящее время известны и другие пространственные формы ДНК).

Согласно модели Уотсона — Крика молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, правозакрученных вокруг общей оси с образованием двойной спирали, имеющей диаметр 1,8—2,0 нм. Две полинуклеотидные цепи антипараллельны друг другу, т. е. направления образования фосфодиэфирных связей в них противоположны: в одной цепи 5′—3′, в другой — 3′—5′. Пуриновые и пиримидиновые основания направлены внутрь спирали. Между пуриновым основанием одной цепи и пиримидиновым основанием другой цепи возникают водородные связи. Эти основания составляют *комплементарные пары.*

Водородные связи образуются между аминогруппой одного основания и карбонильной группы другого , а также между амидным и имидным атомами азота . Например, между аденином и тимином образуются две водородные связи и эти гетероциклические основания составляют комплемен-



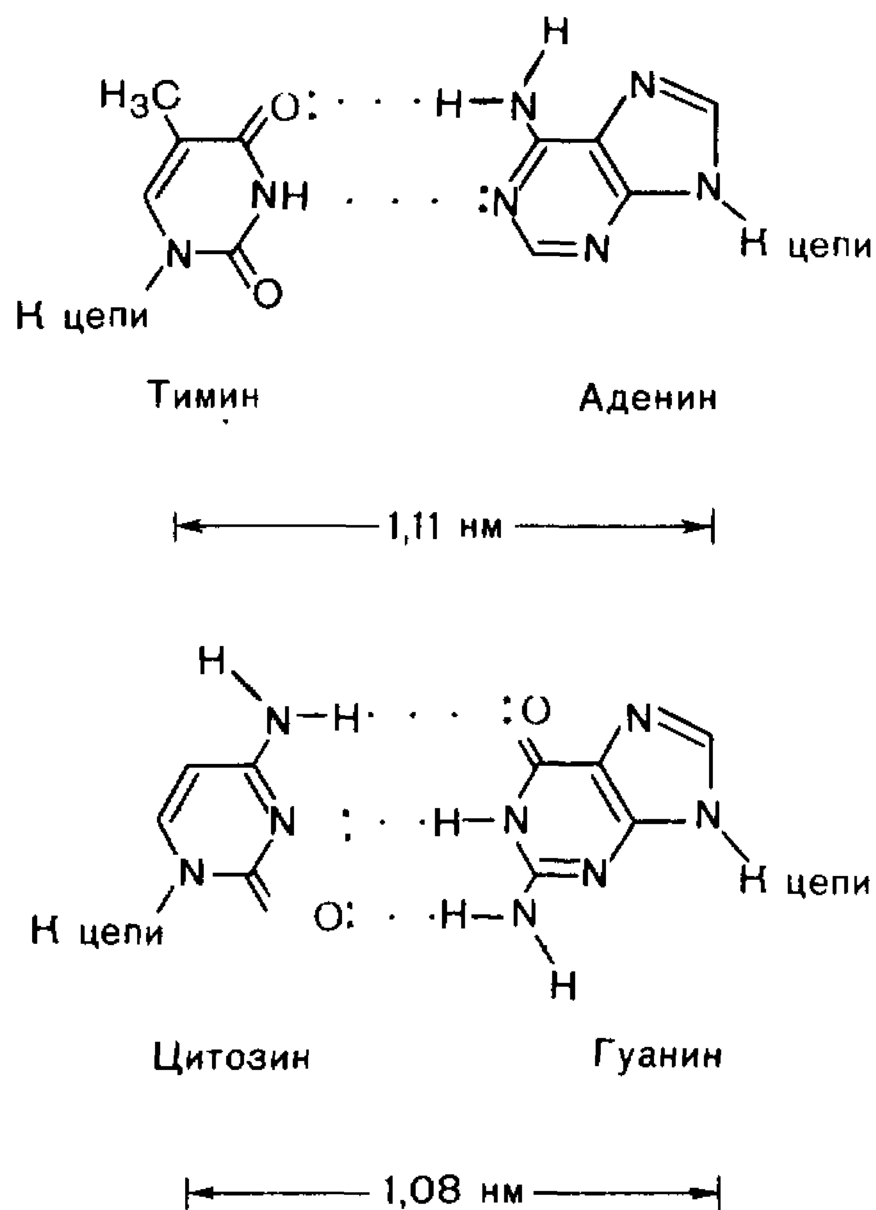


Рис. 13.5. Пары комплементарных нуклеиновых оснований.

← **Рис. 13.4.** Двойная спираль ДНК.

тарную пару. Это означает, что адениновому основанию в одной цепи будет соответствовать тиминовое в другой цепи. Другую пару комплементарных оснований составляют гуанин и цитозин, между которыми возникают три водородные связи (рис. 13.5).

Водородные связи между комплементарными основаниями — один из видов взаимодействий, стабилизирующих двойную спираль. Две цепи ДНК, образующие двойную спираль, не идентичны, но комплементарны между собой. Это означает, что первичная структура, т. е. нуклеотидная последовательность, одной цепи предопределяет первичную структуру второй цепи (рис. 13.6).

Площади, занимаемые парами комплементарных оснований, приблизительно одинаковы. Их плоскости расположены внутри двойной спирали перпендикулярно ее общей оси. Расстояние между плоскостями оснований по вертикали равно 0,34 нм. На каждый виток спирали приходится 10 пар оснований.

Комплементарность оснований лежит в основе закономерностей, которым подчиняется нуклеотидный состав ДНК, сформулированных Э. Чаргаффом (правила Чаргаффа):

1) количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых оснований;

2) количество аденина равно количеству тимина; количество гуанина равно количеству цитозина;

3) количество оснований, содержащих аминогруппу в положениях 4 пири-

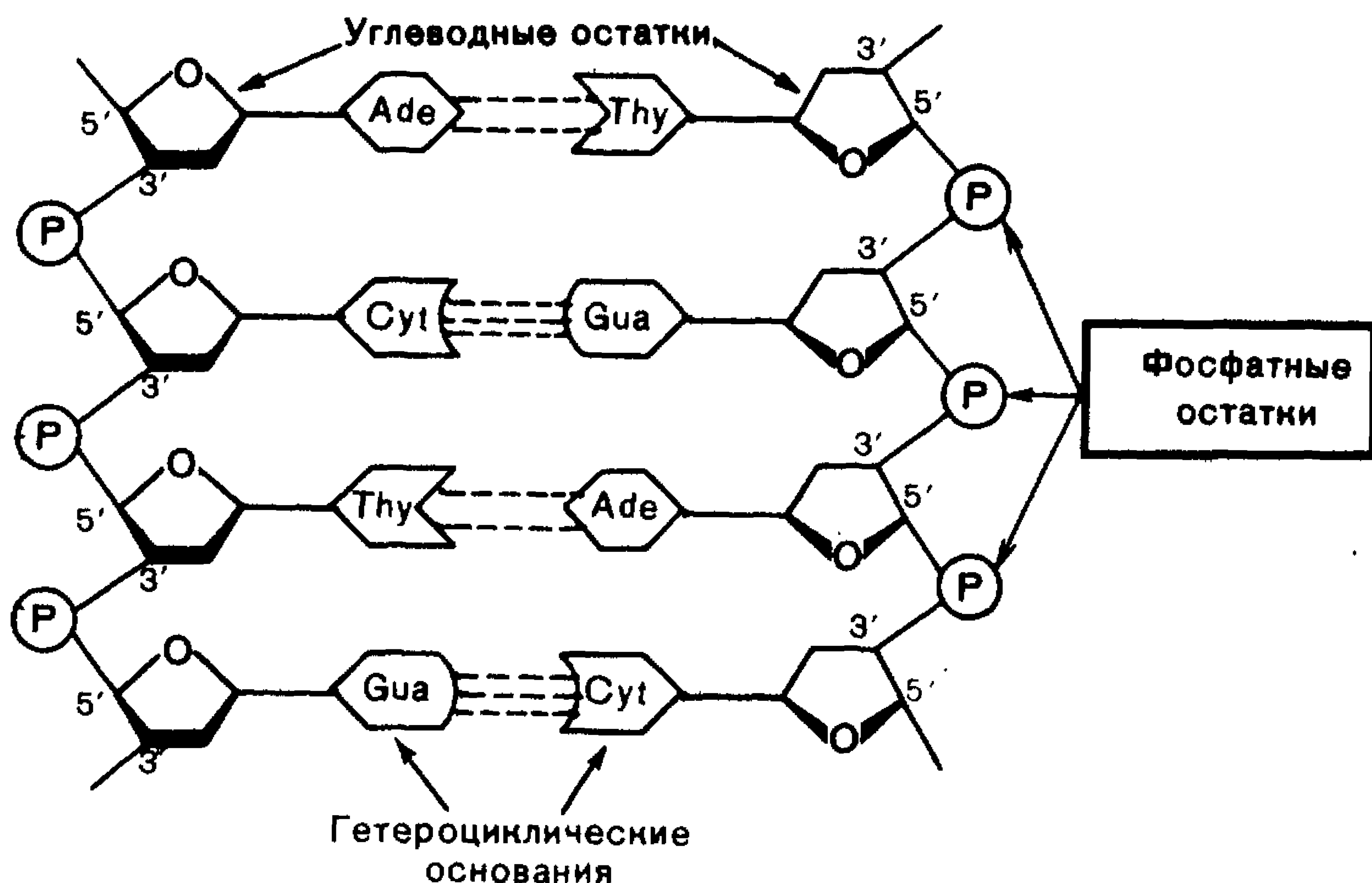


Рис. 13.6. Комплементарность цепей в двойной спирали ДНК.

мидинового и 6 пуринового ядер, равно количеству оснований, содержащих в этих же положениях оксогруппу. Это означает, что сумма аденина и цитозина равна сумме гуанина и тимина.

Для РНК правила Чаргаффа либо не выполняются, либо выполняются с некоторым приближением, поскольку в них содержится много минорных оснований.



Роль комплементарных взаимодействий в осуществлении биологической функции ДНК. Комплементарность цепей составляет химическую основу важнейшей функции ДНК — хранения и передачи наследственных признаков. Сохранность нуклеотидной последовательности является залогом безошибочной передачи генетической информации. Однако нуклеотидная последовательность ДНК под воздействием различных факторов может подвергаться изменениям, которые называют *мутациями.*

Наиболее распространенный вид мутации — замена какой-либо пары оснований на другую. Одной из причин замены может явиться *сдвиг таутомерного равновесия.* Например, тимин в лактамной форме не образует водородные связи с гуанином (рис. 13.7, а), а в лактимной форме образует (рис. 13.7, б), что приводит к замене обычной пары тимин — аденин на пару тимин — гуанин.

Аналогичная картина наблюдается, когда сдвиг в сторону лактимной формы происходит у гуанина. Тогда он образует водородные связи с необычным для него основанием — тимином. Замена «нормальных» пар оснований передается при «переписывании» (транскрипции) генетического кода с ДНК на РНК и приводит в итоге к изменению аминокислотной последовательности в синтезируемом белке. При накоплении мутаций возрастает число ошибок в биосинтезе белка.

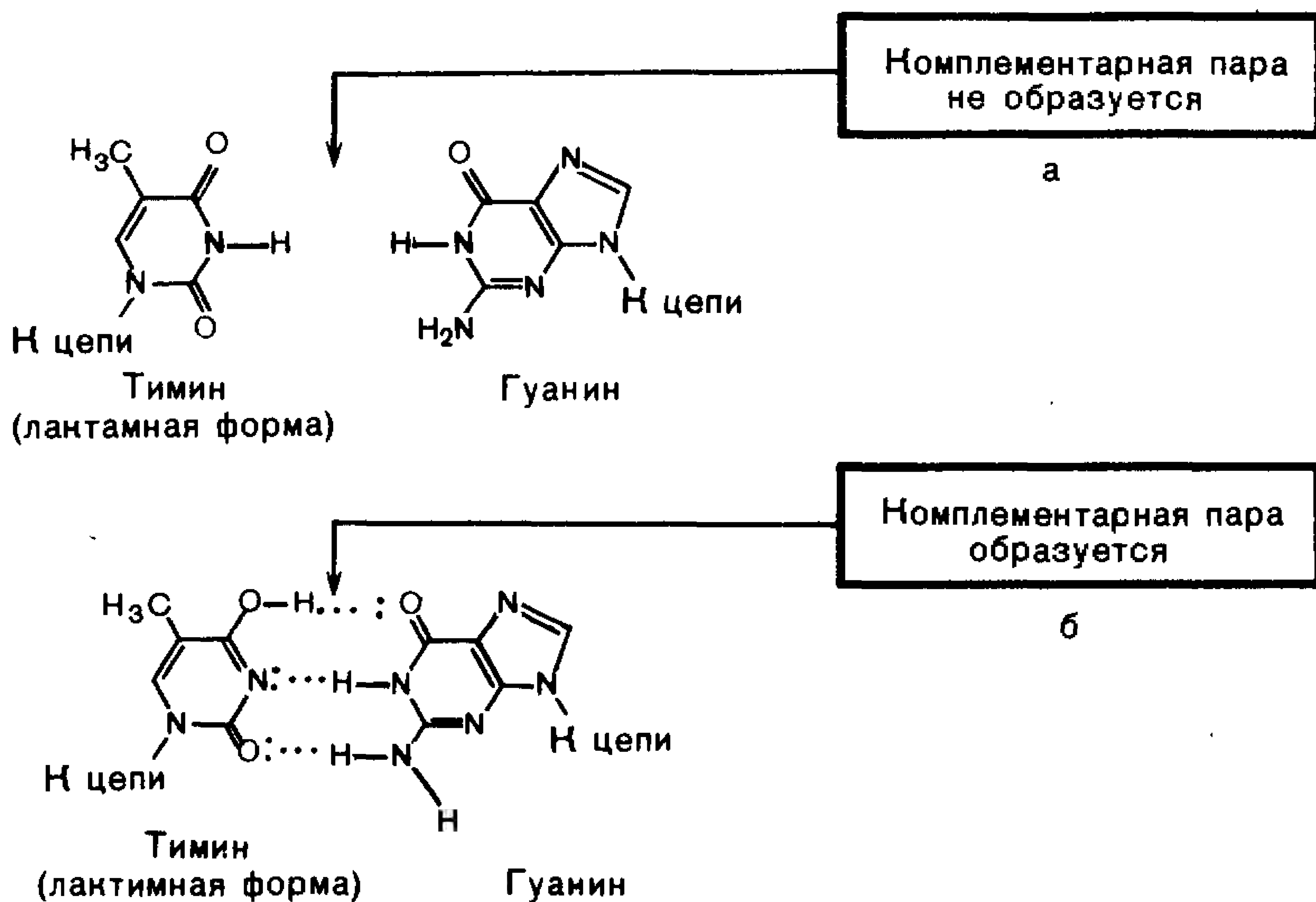
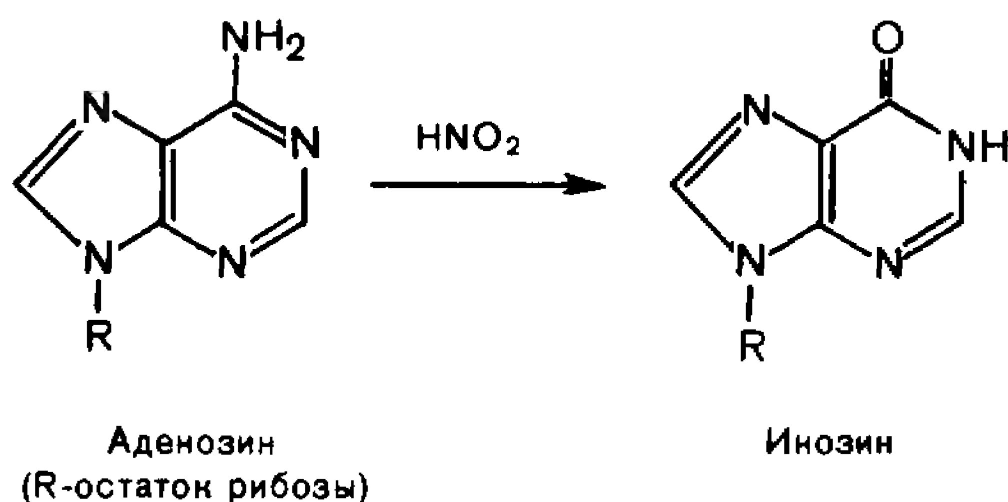


Рис. 13.7. Образование комплементарной пары гуанина и тимина (в лактимной форме). Объяснение в тексте.

Другой причиной возникновения мутаций служит воздействие *химических факторов,* а также различных видов *излучений.* Например, если на аденозин подействовать азотистой кислотой, то в результате известной реакции дезаминирования аминогруппа превратится в гидроксильную, вследствие чего из аденозина получается другой нуклеотид — инозин, содержащий гипоксантин.



Это может привести к замене в ДНК комплементарной пары оснований, так как адениновый нуклеотид комплементарен тиминовому, а инозин может образовывать комплементарную пару только с цитидиновым нуклеозидом.

Мутации под действием различных химических соединений, называемых *мутагенными веществами,* имеют большое значение для управления наследственностью с целью ее улучшения. Результаты этих исследований нашли применение в селекции сель-

скохозяйственных культур, создании штаммов микроорганизмов, производящих антибиотики, витамины, кормовые дрожжи.

Нуклеопротеины — смешанные биополимеры, включающие белки и нуклеиновые кислоты. Примерами нуклеопротеиновых комплексов являются рибосомы и вирусы. Например, рибосома бактериальной клетки Escherichia coli содержит 60 %РНК и 40 %белка. Нуклеопротеиновые комплексы имеют очень сложное строение. На долю рРНК приходится большая часть (до 80 %) от суммы клеточных РНК. рРНК имеют наибольшую молекулярную массу среди всех видов нуклеиновых кислот.

Вирусы представляют собой комплексы, содержащие молекулу нуклеиновой кислоты и большое число белковых молекул, образующих определенную трехмерную структуру. Вирусы растений содержат РНК, вирусы животных могут содержать либо ДНК, либо РНК. Хорошо изучен вирус растительного происхождения — вирус табачной мозаики, вызывающий заболевание листьев табака. Молекулярная масса вируса около 50 млн, общий состав — 94—95 % белка и 5—6 % РНК. Пространственная структура вируса представляет собой цепь РНК, окруженную расположенными в определенном порядке полипептидными цепями. Вирусы животных несколько крупнее, чем вирусы растений. Наиболее полно изучены вирусы бактерий (бактериофаги).

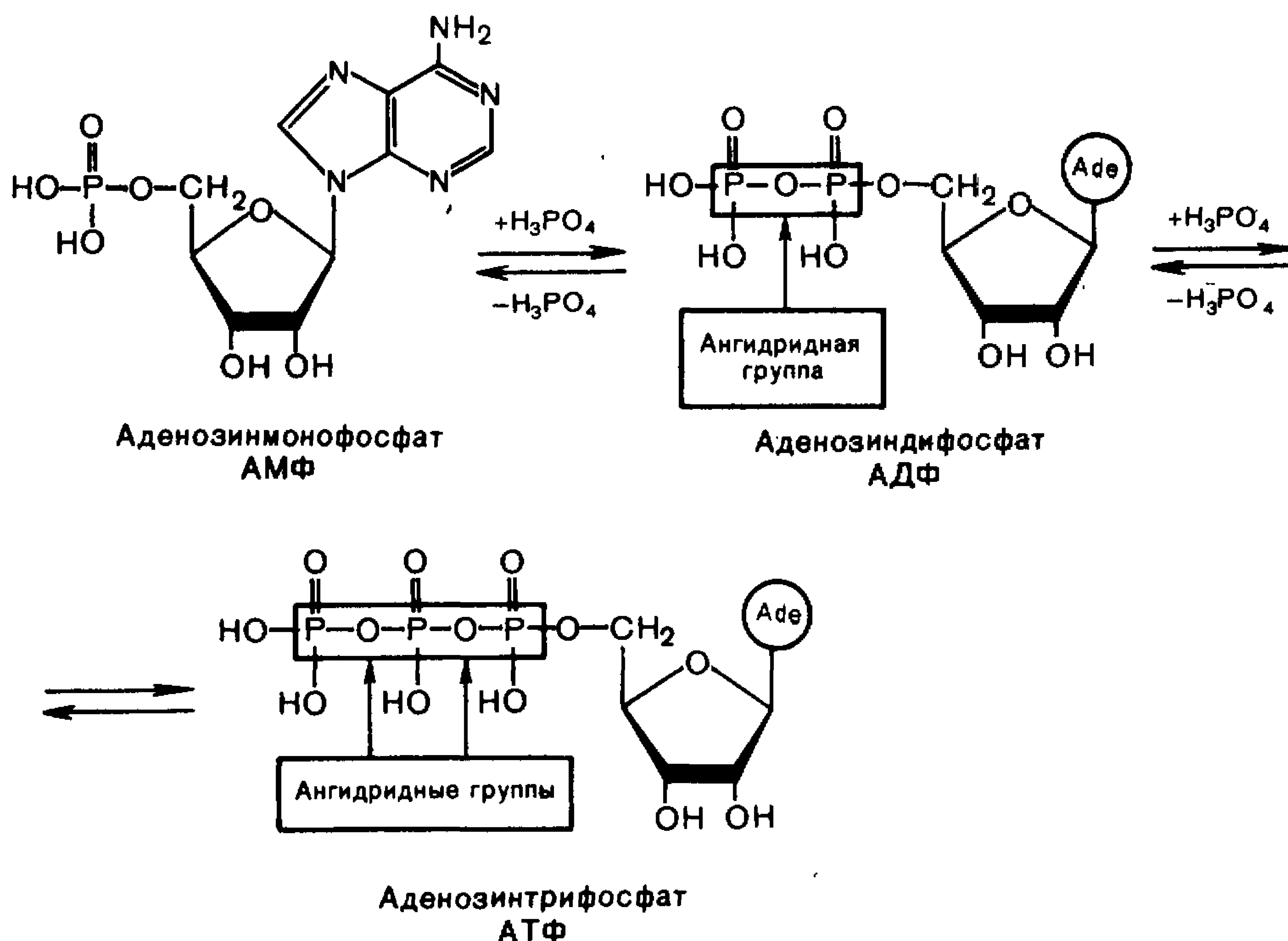
13.3. НУКЛЕОЗИДПОЛИФОСФАТЫ. НИКОТИНАМИДНУКЛЕОТИДЫ

Нуклеотиды имеют большое значение не только как строительный материал для нуклеиновых кислот. Они участвуют в биохимических процессах, и особенно важны в роли коферментов, т. е. веществ, тесно связанных с ферментами и необходимых для проявления ферментативной активности.

Нуклеозидполифосфаты. Во всех тканях организма в свободном состоянии содержатся моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидов. Особенно широко известны аденинсодержащие нуклеотиды — аденозин-5′-фосфат (AMP), аденозин-5′-дифосфат (ADP) и аденозин-5′-трифосфат (ATP) (для этих соединений, наряду с приведенными сокращенными обозначениями латинскими буквами, в отечественной литературе используют сокращения соответствующих русских названий — АМФ, АДФ, АТФ). В ряде биохимических реакций участвуют такие нуклеотиды, как гуанозинтрифосфат (GTP), уридинтрифосфат (UTP), цитидинтрифосфат (CTP). Их дифосфатные формы обозначаются соответственно GDP, UDP и CDP.

Нуклеотиды, фосфорилированные в разной степени, способны к взаимопревращениям путем наращивания или отщепления фосфатных групп. Дифосфатная группа содержит одну, а трифосфатная — две ангидридные связи, называемые макроэргическими, поскольку они обладают большим запасом энергии. Необходимые для образования такой связи энергетические затраты покрываются за счет энергии, выделяющейся в процессе метаболизма углеводов. При расщеплении макроэргической связи $P{\sim}O$ (обозначаемой волнистой линией) выделяется ~ 32 кДж/моль. С этим связана важнейшая роль АТФ как «поставщика» энергии во всех живых клетках.

В схеме взаимопревращений формулы АМФ, АДФ и АТФ соответствуют неионизированному состоянию молекул этих соединений. Поскольку в физиологических условиях при pH ~ 7 фосфатные группы находятся почти в полностью ионизированном состоянии, то в биохимической литературе эти и любые другие нуклеотиды записываются соответственно в виде анионов.



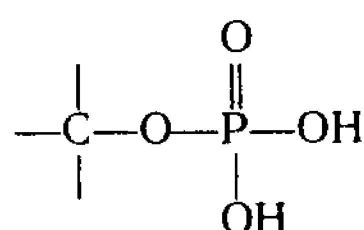
Аденозинмонофосфат АМФ

Аденозиндифосфат АДФ

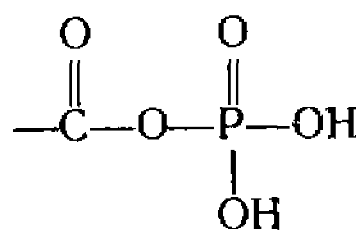
Аденозинтрифосфат АТФ



Нуклеозидполифосфаты в биохимических процессах. С участием АТФ и АДФ в организме осуществляется важнейший биохимический процесс — перенос фосфатных групп. Многочисленные реакции фосфорилирования можно разделить на две группы: к одной относятся реакции, ведущие к образованию сложноэфирной связи; к другой — реакции, ведущие к образованию ангидридной связи.



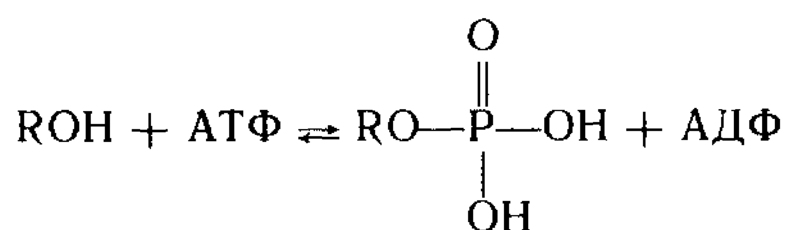
Сложный эфир



Ангидрид

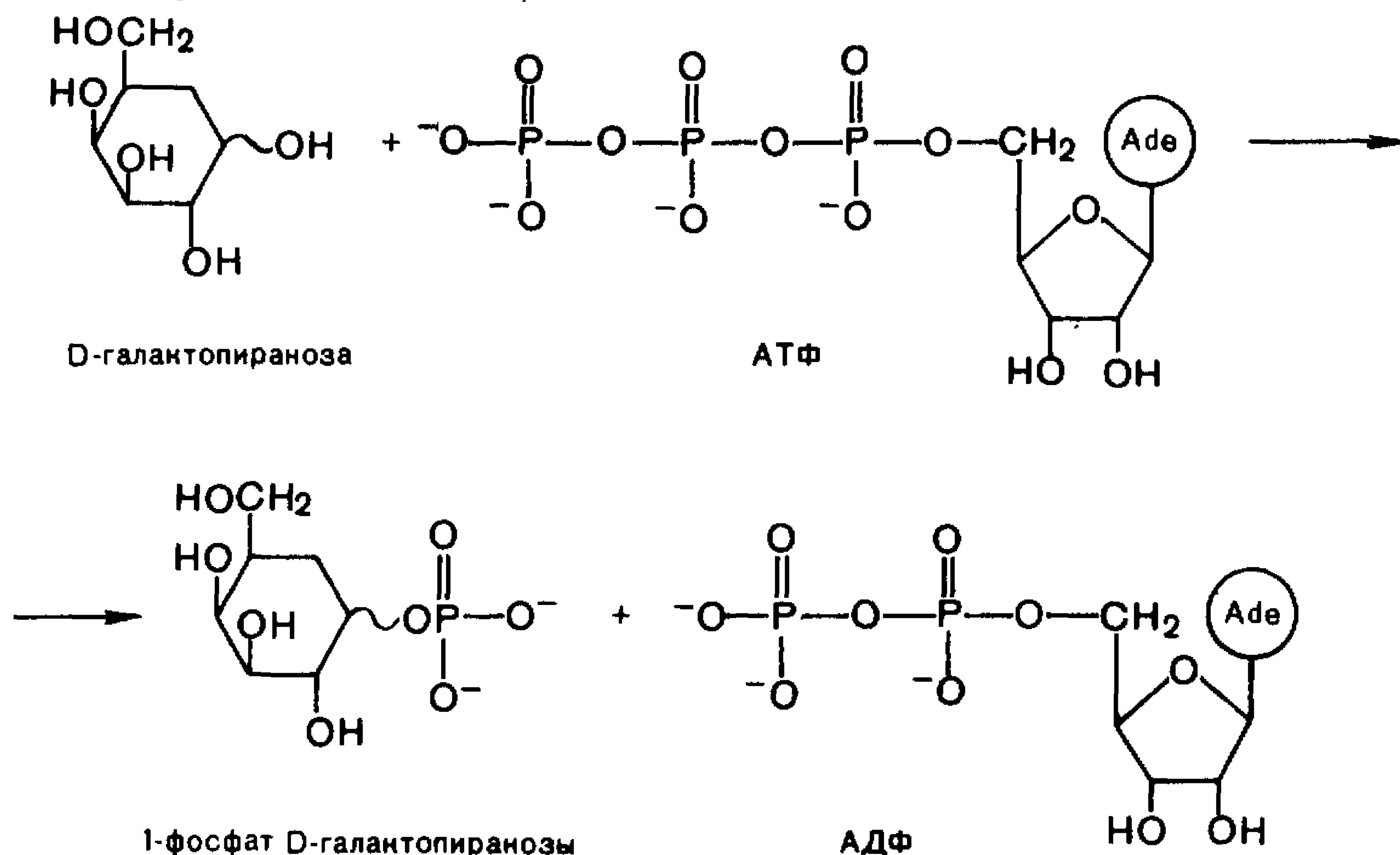
Образование сложных эфиров (фосфатов) — типичная реакция в метаболизме углеводов. Например, все стадии гликолиза (превращения глюкозы в пируват) осуществляются с соединениями только в фосфатной форме. Получение фосфатов гид-

роксилсодержащих соединений можно представить в виде общей схемы.



$$ROH + АТФ \rightleftharpoons RO-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}-OH + АДФ$$

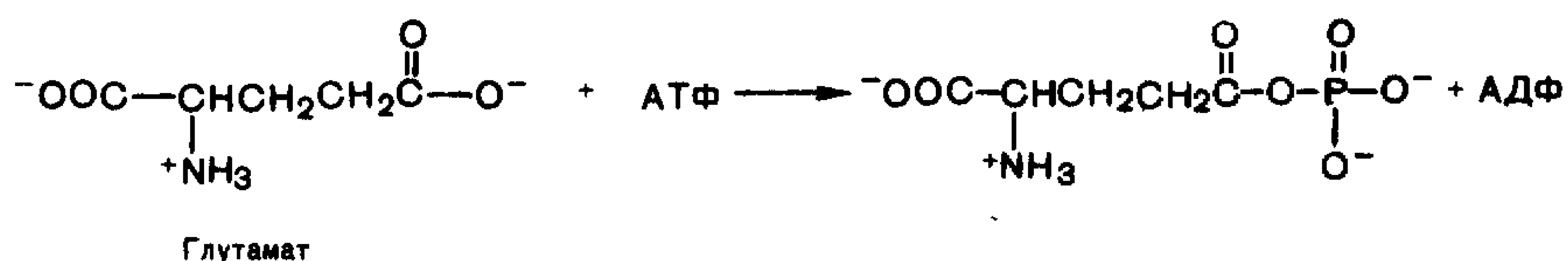
Так, галактоза, образующаяся при расщеплении лактозы, на начальной стадии метаболического превращения в глюкозу взаимодействует с АТФ (в присутствии фермента *галактокиназы*) с образованием монофосфата.

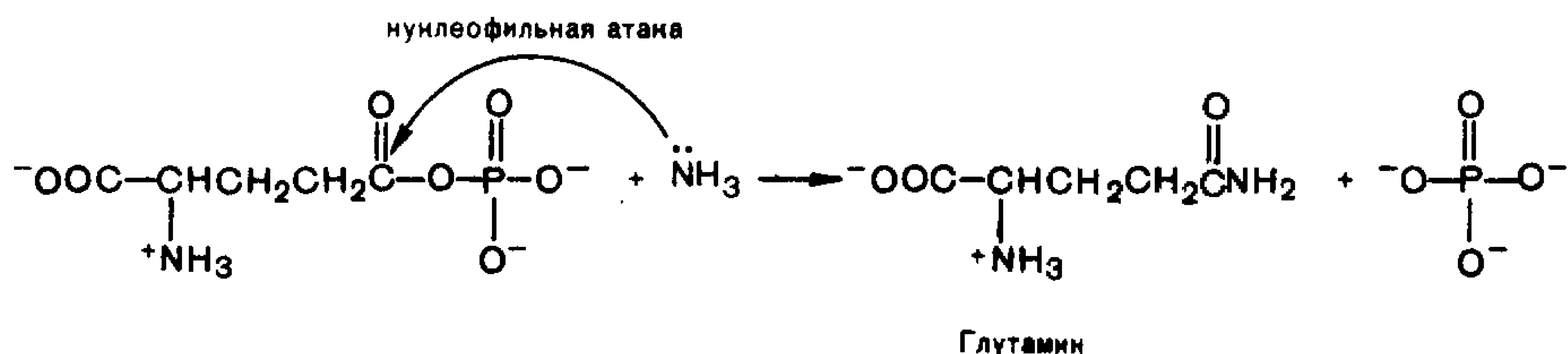


Аналогичные реакции рассмотрены ранее на примере получения 6-фосфата D-глюкозы (см. 12.1.5), 1,6-дифосфата D-фруктозы (см. 12.1.5), 1- и 3-фосфатов глицерина (см. 3.3).

Перевод карбоксилсодержащих соединений в ангидридную форму составляет химическую основу активации жирных кислот, аминокислот, желчных кислот, необходимой для участия их в последующих превращениях. При этом в состав образующихся ангидридов со стороны АТФ может входить либо остаток фосфорной кислоты (ацилфосфаты), либо остаток АМФ (замещенные ацилфосфаты — ациладенилаты).

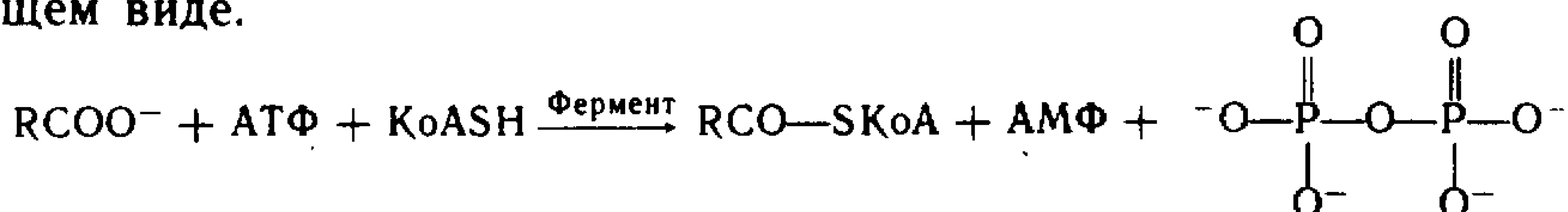
Например, при получении глутамина, играющего важную роль в обмене азота в организме, одной из промежуточных стадий является образование ацилфосфата. Непосредственное взаимодействие глутаминовой кислоты с аммиаком не происходит из-за слабой электрофильности атома углерода карбоксильной группы. Однако эта реакция может быть осуществлена в организме с участием АТФ (в присутствии фермента *глутаминсинтетазы*). Глутаминовая кислота при этом образует ангидрид с остатком фосфорной кислоты и таким образом становится более активной в последующей стадии ацилирования аммиака.



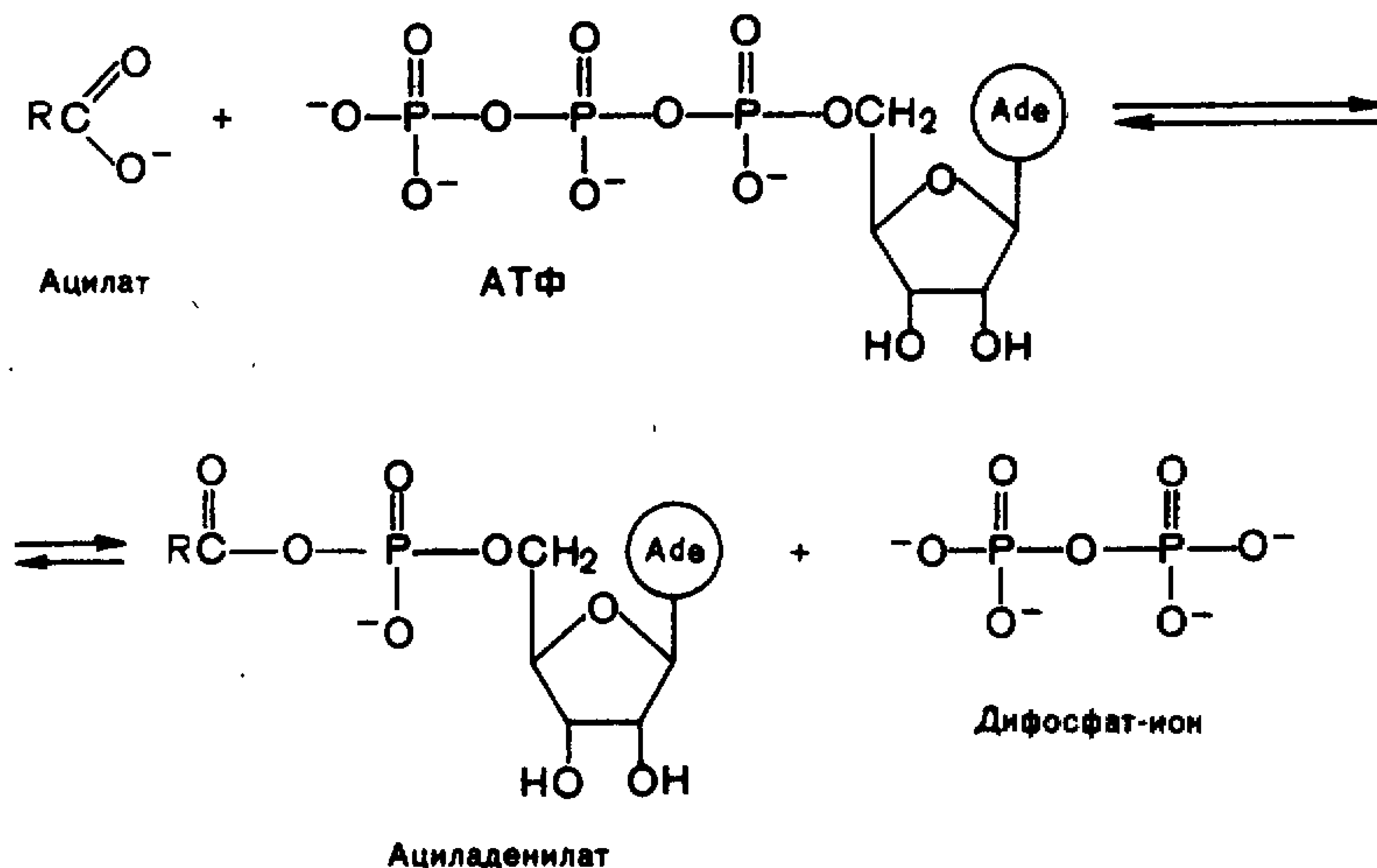


В организме процесс активации карбоксилсодержащих соединений осуществляется также за счет образования ациладенилатов — смешанных ангидридов карбоновых кислот и АТФ.

Например, активация жирных кислот в процессе их β-окисления (см. 14.1.4) заключается в образовании ими тиоэфиров (см. 7.3.2). Суммарно этот процесс можно представить в следующем виде.



Процесс протекает через промежуточное образование ациладенилата за счет взаимодействия жирной кислоты с АТФ.



Примером фундаментального процесса жизнедеятельности, в котором происходит образование ациладенилатов, служит биосинтез белка. Сначала α-аминокислота, участвующая в синтезе белка, подвергается активации с помощью АТФ.

АТФ + α-Аминокислота →

Ангидридная группа

→ Аминоациладенилат + пирофосфат

Активированная таким образом α-аминокислота далее взаимодействует с соответствующей ей тРНК. Химическая основа этого взаимодействия состоит в ацилировании 3′-ОН-группы остатка адениловой кислоты, находящегося на 3′-конце тРНК. тРНК транспортирует связанную с ней α-аминокислоту в рибосому, т. е. к месту систеза белка.

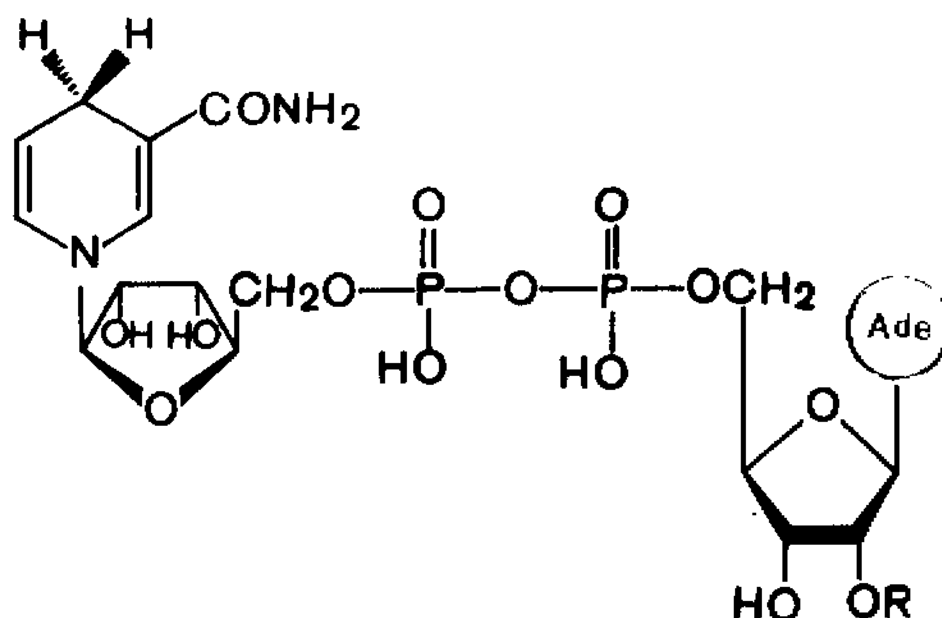
Никотинамиднуклеотиды. Наиболее важными представителями этой группы соединений являются никотинамидадениндинуклеотид (NAD, или в русской литературе НАД) и его фосфат (NADP, или НАДФ). Эти соединения выполняют важную роль коферментов большого числа ферментов *дегидрогеназ* и, следовательно, являются участниками окислительно-восстановительных реакций. В соответствии с этим они могут существовать как в окисленной (НАД$^+$, НАДФ$^+$), так и восстановленной (НАДН, НАДФН) формах.

Никотинамид

Аденин

R=H Никотинамидадениндинуклеотид (НАД$^+$)

R=PO_3H_2 Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ$^+$)

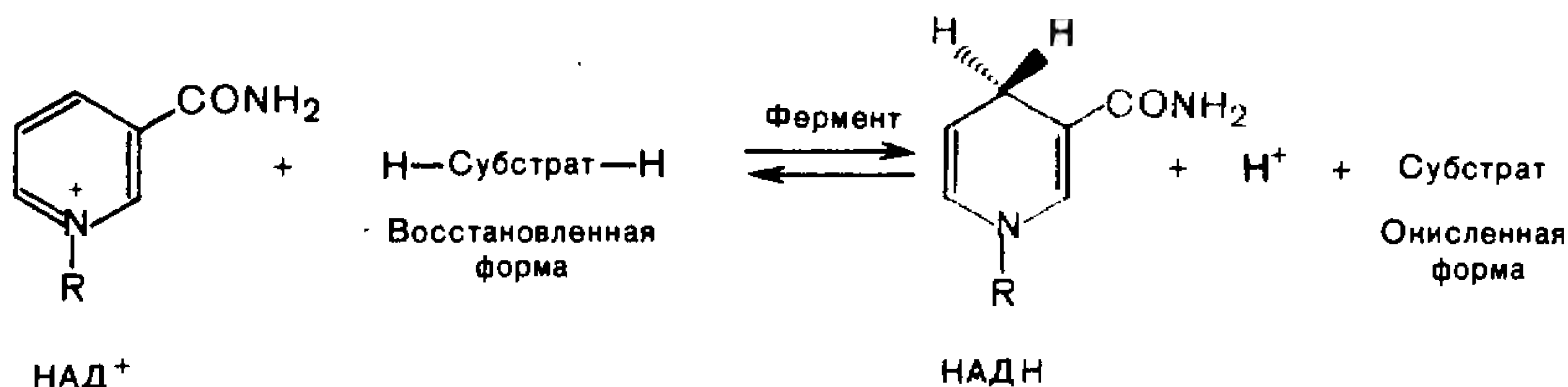


R=H Никотинамидадениндинуклеотид (НАДН)

R=PO_3H_2 Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)

Структурным фрагментом НАД$^+$ и НАДФ$^+$ является никотинамидный остаток в виде пиридиниевого катиона. В составе НАДН и НАДФН этот фрагмент превращается в остаток замещенного 1,4-дигидропиридина.

В ходе биологического дегидрирования, являющегося особым случаем окисления (см. 8.1.), субстрат теряет два атома водорода, т. е. два протона и два электрона ($2H^+$, $2\bar{e}$) или протон и гидрид-ион (H^+ и H^-). Кофермент НАД$^+$ обычно рассматривается как акцептор гидрид-иона H^- (хотя окончательно не установлено, происходит ли перенос атома водорода к этому коферменту одновременно с переносом электрона или эти процессы протекают раздельно). В результате восстановления за счет присоединения гидрид-иона НАД$^+$ пиридиниевое кольцо переходит в 1,4-дигидропиридиновый фрагмент. Данный процесс обратим.



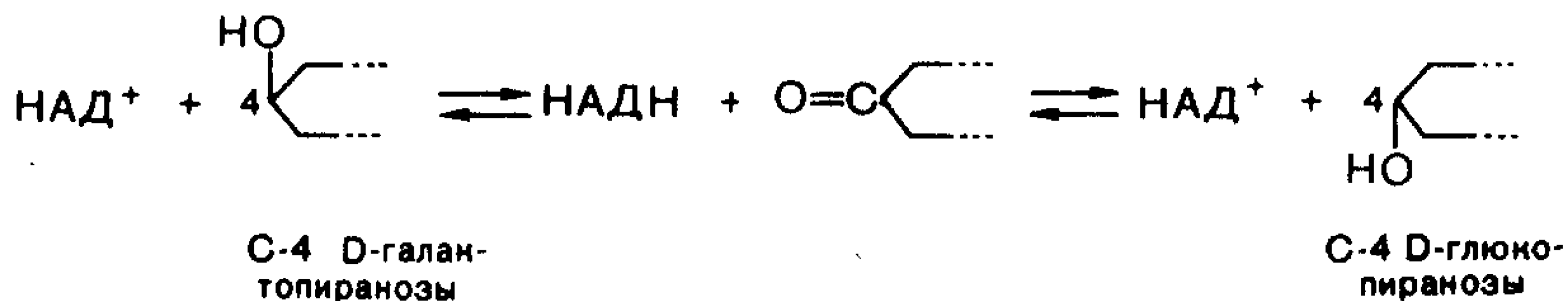
В реакции окисления ароматический пиридиниевый цикл переходит в неароматический 1,4-дигидропиридиновый цикл. В связи с потерей ароматичности увеличивается величина энергии НАДН по сравнению с НАД$^+$. Увеличение энергетического содержания происходит за счет части энергии, выделяющейся в результате превращения спирта в альдегид. Таким образом НАДН запасает энергию, которая затем расходуется в других биохимических процессах, требующих энергетических затрат.

Типичными примерами биохимических реакций с участием НАД$^+$ служат окисление спиртовых групп в альдегидные (например превращение ретинола в ретиналь, см. 14.2.2), а с участием НАДН — восстановление карбонильных групп в спиртовые (превращение пировиноградной кислоты в молочную, см. 9.3.6.).

Протекающий в организме процесс эпимеризации D-галактозы в D-глюкозу включает в себя ряд окислительно-восстановительных превращений. Галактоза

(в связанном с UDP виде) с помощью НАД$^+$ ферментативно окисляется по атому С-4 с образованием промежуточного соединения с карбонильной группой в положении 4, которое затем стереоселективно восстанавливается в глюкозу (связанную с UDP).

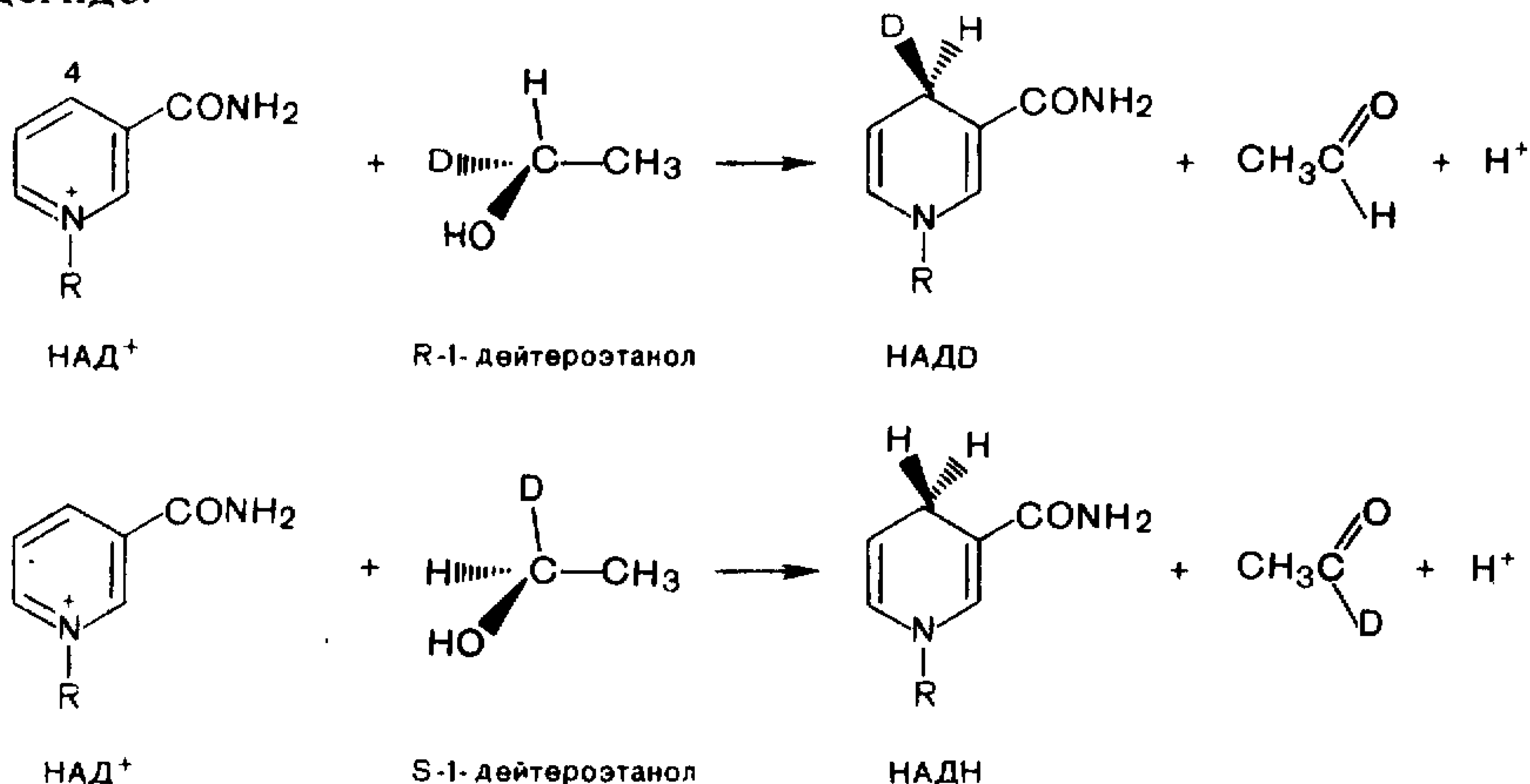
Обратная реакция осуществляется при необходимости пополнить количество галактозы, расходуемой на синтез полисахаридов.





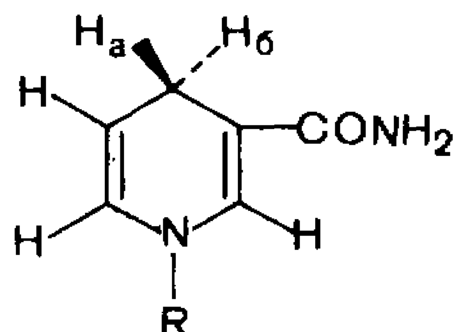
Кофермент НАДН в биохимических реакциях. Восстановительные процессы в организме с участием НАДН протекают стереоселективно, т. е. с образованием одного стереоизомера. Это связано с тем, что ферменты *дегидрогеназы* различают энантиотопные атомы H_a и $H_б$ при С-4 в 1,4-дигидропиридиновом цикле. Атом С-4 — прохиральный, а атомы H_a и $H_б$ неравноценны по своему положению относительно плоскости никотинамидного кольца. Как показано на рис. 13.8, H_a (*про*-R) расположен перед плоскостью, а $H_б$ (*про*-S) — позади нее.

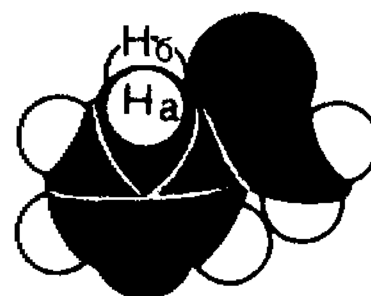
Экспериментальное доказательство стереоспецифичности переноса водорода было получено при изучении окисления меченого дейтерием этанола. Если окислению подвергается R-1-дейтероэтанол CH_3CHDOH, то в восстановленной форме НАДD дейтерий обнаруживается при С-4 в положении «перед» плоскостью, т. е. атом С-4 имеет R-конфигурацию. Если окислению подвергается S-1-дейтероэтанол, то весь дейтерий обнаруживается в ацетальдегиде.



Это свидетельствует, что комплекс фермента и кофермента НАД$^+$ чувствителен не к природе атома, а к его положению. Кофермент и субстрат удерживаются в активном центре фермента

Рис. 13.8. Энантиотопные атомы $H_а$ (*про-R*) и $H_б$ (*про-S*) в молекуле НАДН.





определенным образом, способствующим однозначному выбору между энантиотопными атомами (рис. 13.9).

Комплекс НАДН с ферментом отличает re- и si-стороны двойной связи карбонильной группы субстрата. На этом основано,

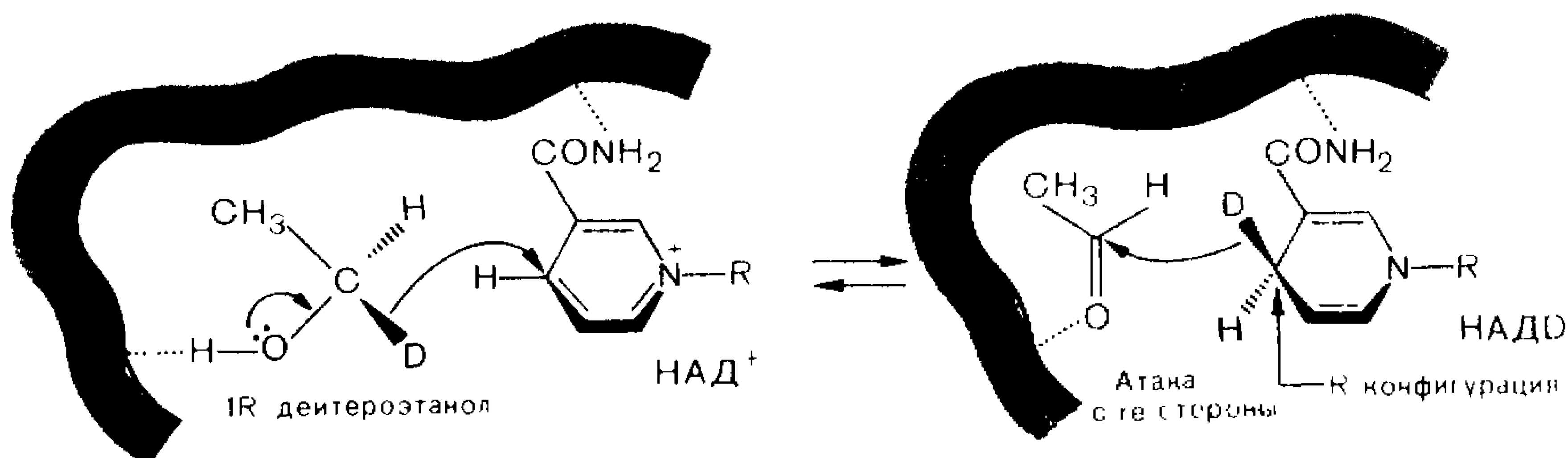
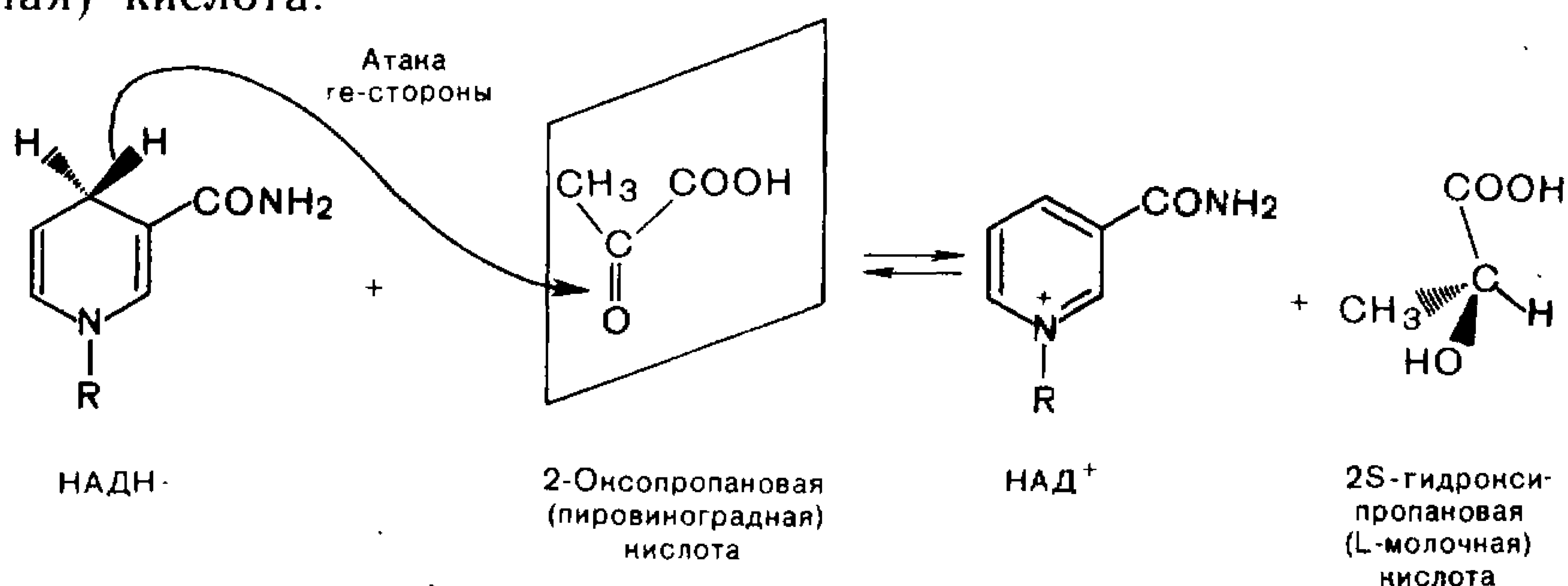


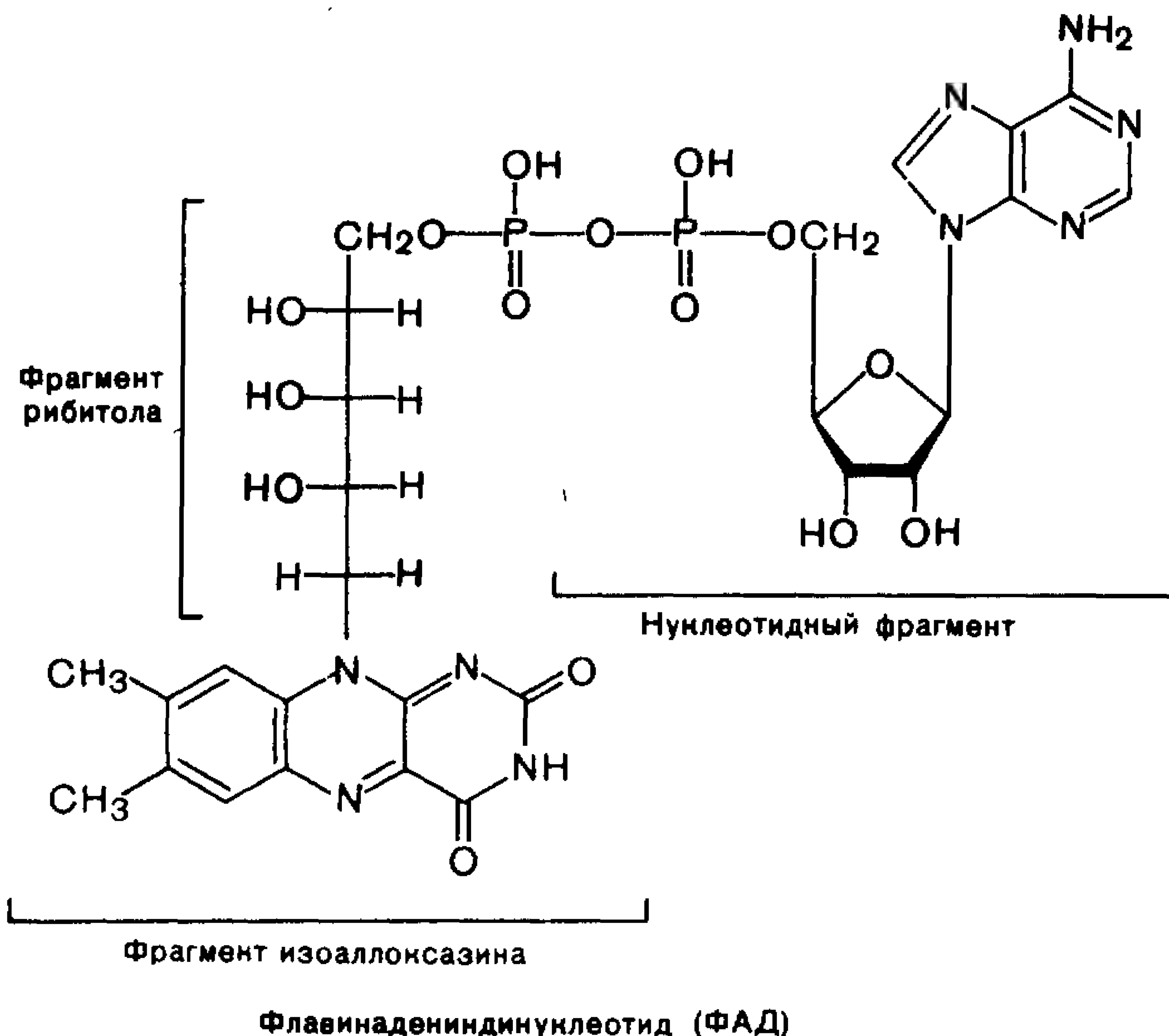
Рис. 13.9. Стереоспецифичность окислительно-восстановительной реакции с участием кофермента.

например, образование в организме только одного энантиомера — L-молочной кислоты — при восстановлении пировиноградной кислоты. Нуклеофильная атака происходит с re-стороны, в результате чего образуется 2S-гидроксипропановая (L-молочная) кислота.



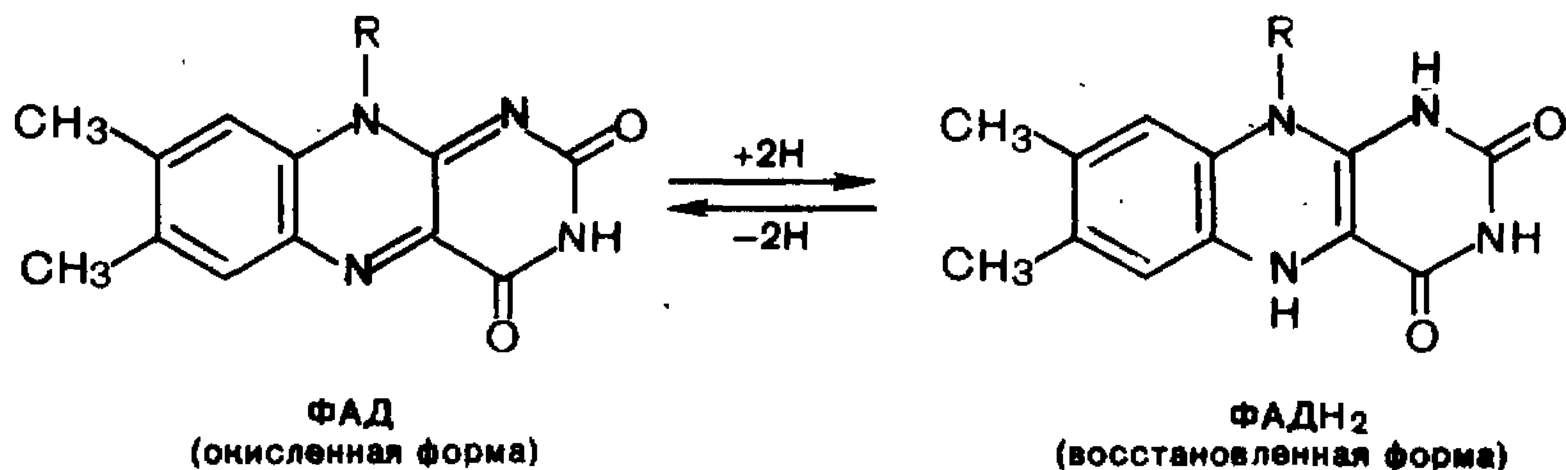
Флавинадениндинуклеотид — кофермент окислительно-восстановительных процессов (см. 8.1) с участием ферментов *оксидаз* (например окислительное дезаминирование α-аминокислот, см. 11.1.5) и *дегидрогеназ* (например превращение янтарной кислоты в фумаровую, см. 9.3.4).

Флавинадениндинуклеотид (FAD, или ФАД) является метаболически активной формой рибофлавина (витамин B_2). В структуру рибофлавина входят остаток альдита D-рибитола и гетероциклическая система изоаллоксазина, включающая фрагмент 2,4-диоксоптеридина (см. 10.5).



Флавинадениндинуклеотид (ФАД)

Изоаллоксазин, имеющий ярко-желтый цвет, получил название флавин (от лат. flavus — желтый) и соответственно витамин B_2 — название рибофлавин. Ответственной за окислительно-восстановительный процесс является изоаллоксазиновая система, способная присоединять два атома водорода (2H) с образованием восстановленной формы $ФАДН_2$. Процесс обратим.



ФАД (окисленная форма) $ФАДН_2$ (восстановленная форма)

▲ Основные понятия и термины

Гетероциклические основания (компоненты нуклеиновых кислот)
— пиримидиновые
— пуриновые
— таутомерия

Нуклеозиды
Нуклеотиды
Циклофосфаты
Нуклеозидполифосфаты
— строение АМФ, АДФ, АТФ
— химическая основа их биологического функционирования
Никотинамидадениндинуклеотиды
— $НАД^+$, $НАДФ^+$, НАДН, НАДФН
— химическая основа участия в окислительно-восстановительных процессах
Принцип строения полинуклеотидной цепи
— различие в составе РНК и ДНК
— гидролиз полинуклеотидов
— первичная структура
— вторичная структура
— комплементарность оснований
Флавинадениндинуклеотид
— строение ФАД, $ФАДН_2$
— химическая основа участия в окислительно-восстановительных процессах

Глава 14

ЛИПИДЫ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ

Под названием липиды объединяют большую и относительно разнородную группу веществ, содержащихся в животных и растительных тканях, не растворимых в воде и растворимых в малополярных растворителях (эфире, бензоле, петролейном эфире и др.).

Липиды выполняют в живых организмах ряд важных функций. Они являются основными структурными компонентами клеточных мембран, играют защитную роль (например, в коже), служат формой, в виде которой запасается и транспортируется энергетическое «топливо». Отмечается связь между нарушением метаболизма липидов и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Вместе с липидами в липидной фракции содержится ряд веществ, которые присутствуют в небольшом количестве, но обладают высокой биологической активностью. К таким веществам относятся стероидные гормоны, простагландины, некоторые коферменты, жирорастворимые витамины. Их объединяют под общим названием низкомолекулярные биорегуляторы.

В молекулах липидов присутствуют одновременно полярные (гидрофильные) и неполярные (гидрофобные) группировки. Эта особенность придает им сродство как к воде, так и неводной фазе. Таким образом, липиды относятся к бифильным веществам, что позволяет им осуществлять свои функции на границе раздела фаз.

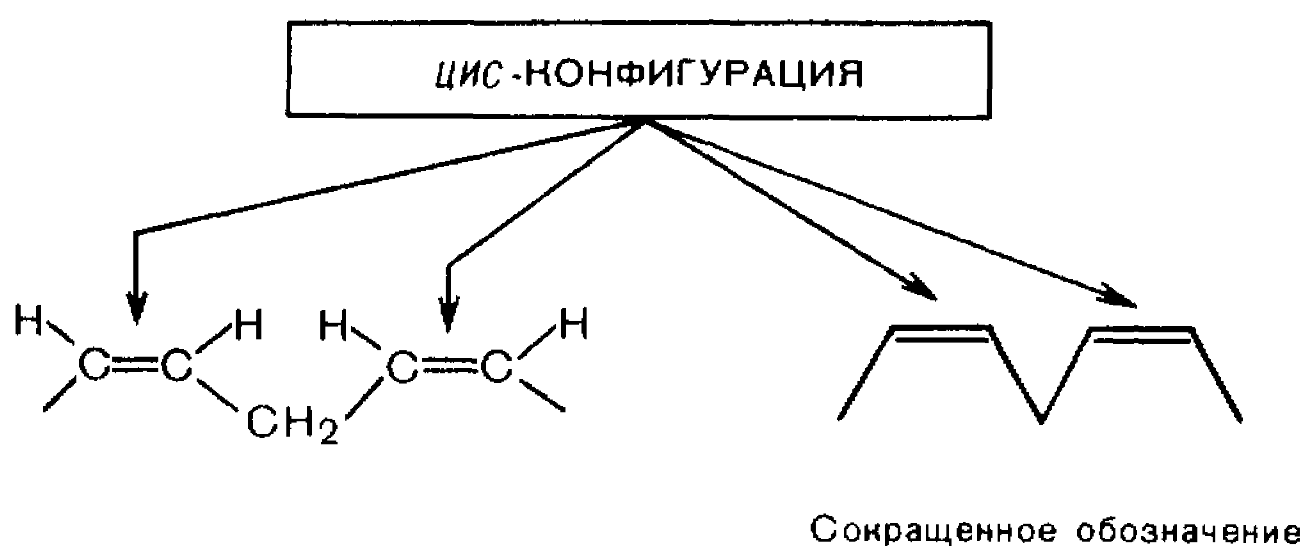
Липиды делят на омыляемые и неомыляемые в зависимости от способности к гидролизу с образованием в щелочной среде солей высших карбоновых кислот, т. е. мыл. Неомыляемые липиды однокомпонентны в том смысле, что представляют собой производные одного негидролизующегося класса соединений. Омыляемые липиды могут быть двухкомпонентными (простые липиды) или состоять из трех и более компонентов (сложные липиды), т. е. образовывать при гидролизе органические соединения соответственно двух, трех и более классов.

14.1. Омыляемые липиды

Основу строения омыляемых липидов составляют спирты — высшие одноатомные, трехатомный спирт глицерин или двухатомный аминоспирт сфингозин. Спирты ацилированы высшими карбоновыми кислотами. В случаях глицерина и сфингозина один из спиртовых гидроксилов может быть этерифицирован замещенной фосфорной кислотой. Омыляемые липиды (их классификация приведена на рис. 14.1) называют **простыми**, если продукты их гидролиза спирты и карбоновые кислоты, или **сложными**, если при гидролизе образуются и другие вещества (например, фосфорная кислота, углеводы и т. д.).

14.1.1. Высшие жирные кислоты — структурные компоненты омыляемых липидов

Высшие карбоновые кислоты были выделены из жиров, поэтому получили название жирных. Эти соединения входят в состав многих липидов, ацилируя соответствующие гидроксильные группы или аминогруппы. Биологически важные жирные кислоты (табл. 14.1.) — это, как правило, монокарбоновые кислоты с неразветвленной углеродной цепью и четным числом атомов углерода. Они могут быть насыщенными и ненасыщенными. Последние содержат одну или несколько двойных связей, имеющих *цис*-конфигурацию. Ближайшая к карбоксильной группе двойная связь обычно расположена между 9-м и 10-м атомами углерода. Если двойных связей несколько, то они отделены друг от друга метиленовой группой.



Сокращенное обозначение

Число атомов углерода в природных кислотах колеблется от 4 до 22, но чаще встречаются кислоты с 16 или 18 атомами углерода. В липидах организма человека наиболее важны из насыщенных кислот пальмитиновая и стеариновая, а из ненасыщенных — олеиновая, линолевая, линоленовая и арахидоновая. Особо следует подчеркнуть роль полиненасыщенных линолевой и линоленовой кислот как соединений, незаменимых для человека (в организме они не могут быть синтезированы и должны поступать с пищей в количестве около 5 г в день). Эти кислоты

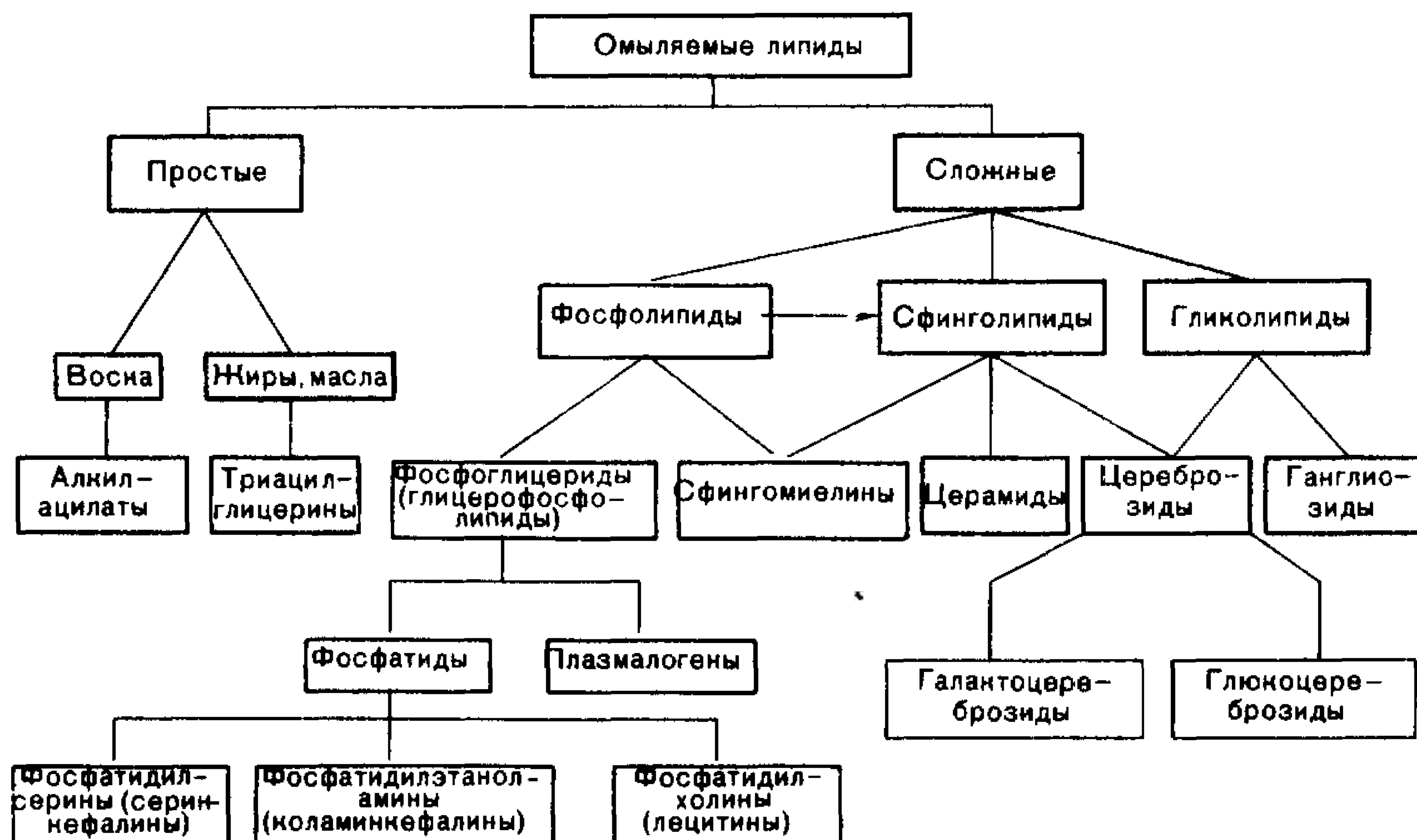
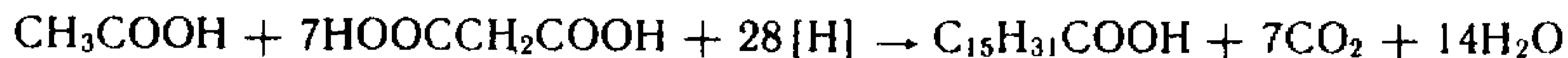


Рис. 14.1. Классификация омыляемых липидов.

содержатся в основном в растительных маслах. Они способствуют снижению содержания в крови холестерина — одного из факторов развития атеросклероза, для профилактики и лечения которого применяется л и н е т о л — смесь этиловых эфиров высших жирных ненасыщенных кислот.

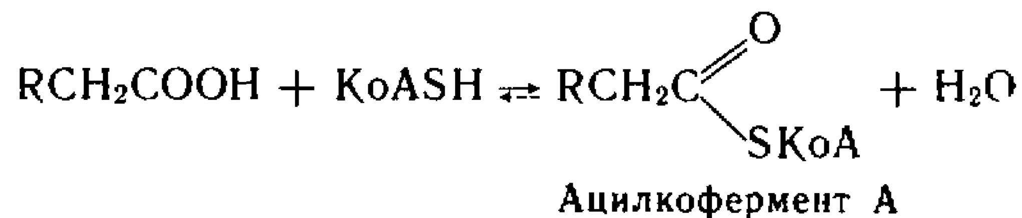
Среди жирных кислот особую роль играют арахидоновая и некоторые другие полиненасыщенные кислоты как предшественники простагландинов.

Насыщенные жирные кислоты в отличие от некоторых ненасыщенных могут быть синтезированы в организме из уксусной кислоты ферментативным путем. Приведенное ниже уравнение отражает суммарный итог процесса.



$$CH_3COOH + 7HOOCCH_2COOH + 28[H] \rightarrow C_{15}H_{31}COOH + 7CO_2 + 14H_2O$$

Ряд стадий данного процесса включает перенос ацильных групп, причем кислоты участвуют в нем в активированной форме — в виде производных уже упоминавшегося кофермента А (см. 7.3.2.).



$$RCH_2COOH + KoASH \rightleftharpoons RCH_2C(=O)SKoA + H_2O$$

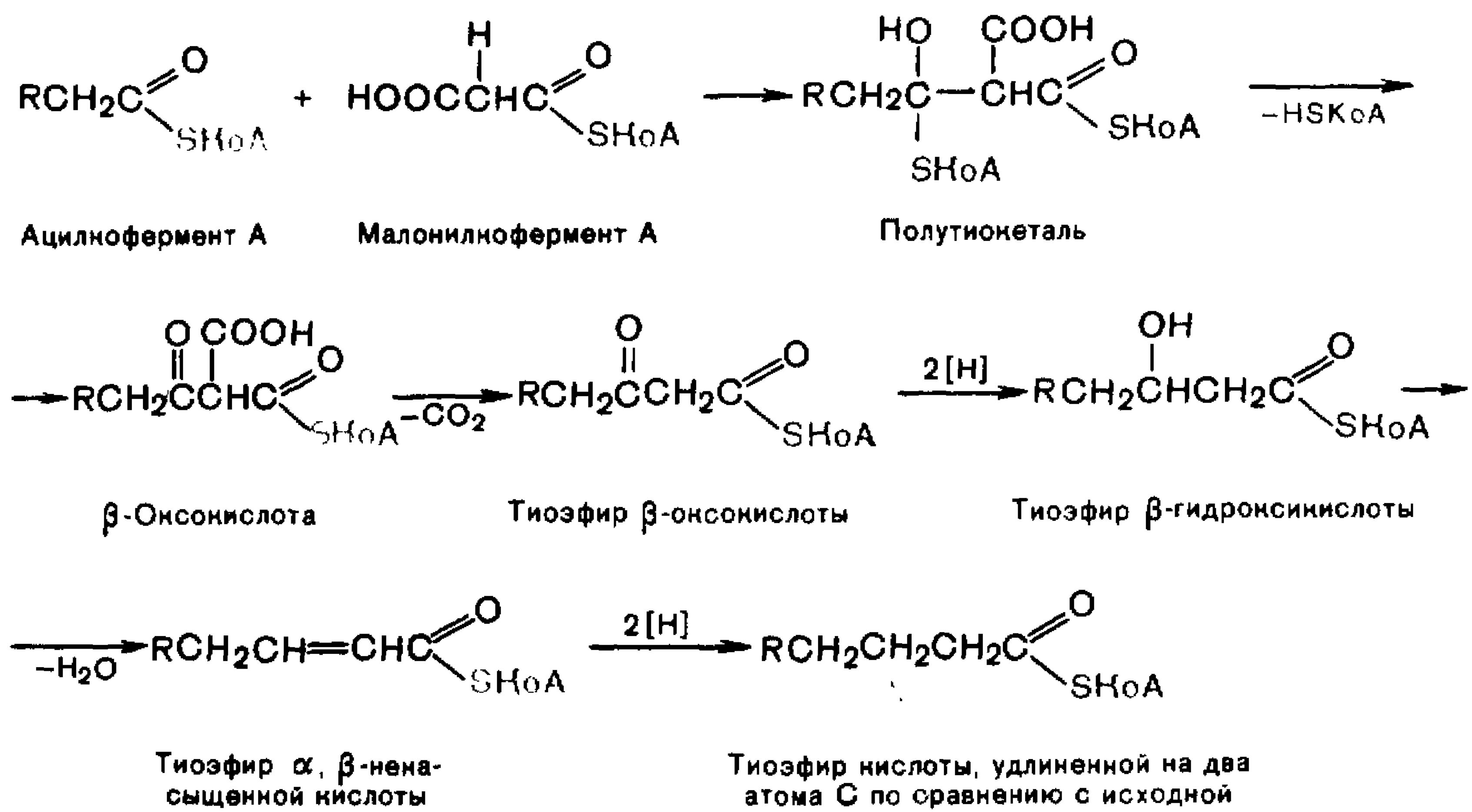
Ацилкофермент А

Превращение кислот в тиоэфиры (производные кофермента А) активирует их в реакциях нуклеофильного замещения и конденсации с участием α-водородных атомов. За счет такой активации ацилкофермент А и малонилкофермент А реагируют по типу альдольного присоединения с образованием промежуточного полутиокеталя. Далее происходят альдольное присоединение, отщепление тиола и декарбоксилирование, в результате чего получается тиоэфир β-оксокислоты. Последний ферментативно восстанавливается, отщепляет воду и гидрируется в тиоэфир насыщенной кислоты. В итоге этого процесса происходит удлинение углеродной цепи на два атома углерода. Нетрудно заметить, что для биосинтеза

Таблица 14.1. **Основные жирные кислоты липидов**

Название	Число атомов углерода и двойных связей	Формула	Температура плавления, °C
		Насыщенные кислоты	
Масляная	C_4	$CH_3(CH_2)_2COOH$	−8
Капроновая	C_6	$CH_3(CH_2)_4COOH$	−2
Каприловая	C_8	$CH_3(CH_2)_6COOH$	16
Каприновая	C_{10}	$CH_3(CH_2)_8COOH$	31,5
Лауриновая	C_{12}	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44
Миристиновая	C_{14}	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	54
Пальмитиновая	C_{16}	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	64
Стеариновая	C_{18}	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	70
Арахиновая	C_{20}	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	76,5
		Ненасыщенные кислоты	
Олеиновая	$C_{18.1}$	CH_3 … 10 9 … COOH	14
Элаидиновая[1]	$C_{18:1}$	CH_3 … 9 10 … COOH	52
Линолевая	$C_{18:2}$	CH_3 … 13 12 10 9 … COOH	−5
Линоленовая	$C_{18.3}$	CH_3 … 16 15 13 12 10 9 … COOH	−11
Арахидоновая	$C_{20\cdot4}$	9 8 6 5 COOH; 11 12 14 15 CH_3	−49,5

[1] Включена для сравнения.



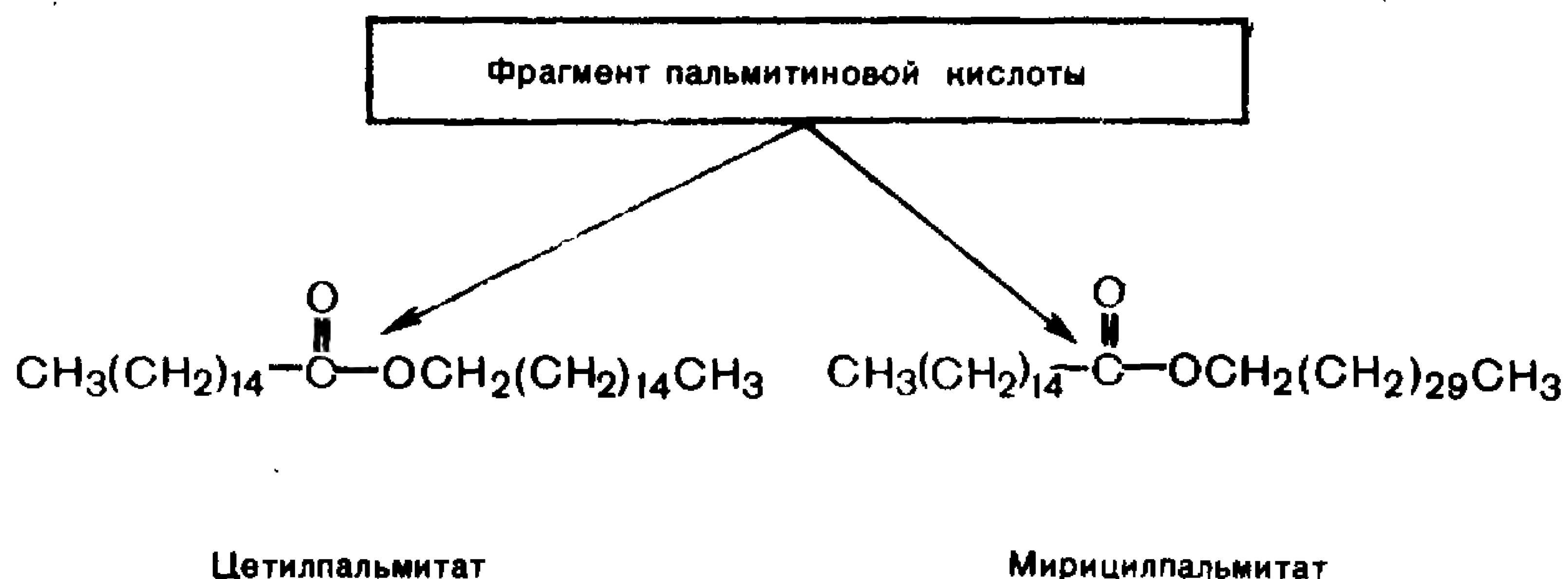
пальмитиновой кислоты необходимо 7 раз повторить описанную последовательность реакций.

Все приведнные реакции обратимы. Обратный процесс — окисление жирных кислот — рассмотрен в разделе 14.1.4.

14.1.2. Простые липиды

К простым омыляемым липидам относятся воска, жиры и масла.

Воска — сложные эфиры высших жирных кислот и высших одноатомных спиртов. Они образуют защитную смазку на коже человека и животных и предохраняют растения от высыхания. Примером служит цетиловый эфир пальмитиновой кислоты — главный компонент спермацета. Спермацет содержится в спермацетовом масле. Ранее это масло извлекали из головы кашалотов и использовали в качестве индифферентной основы при приготовлении различных мазей. Другой эфир пальмитиновой кислоты — мирицилпальмитат — содержится в пчелином воске.

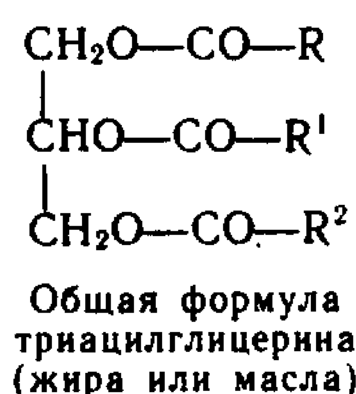


Цетилпальмитат Мирицилпальмитат

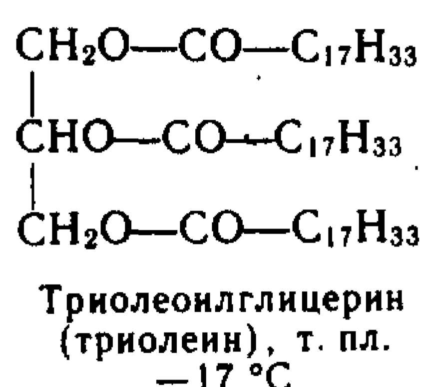
Жиры и масла (нейтральные жиры, глицеролипиды, триацилглицерины) — глицериновые эфиры высших жирных кислот. В организме человека нейтральные жиры играют роль структурного компонента клеток или запасного вещества («жировое депо»). Их энергетическая ценность примерно в 2 раза больше, чем у белков или углеводов. Однако избыточное содержание триацилглицеринов в крови наряду с содержанием холестерина — фактор, указывающий на предрасположенность к атеросклерозу. В природе, за редкими исключениями, встречаются только полные эфиры глицерина, т. е. триацилглицерины. Твердые триацилглицерины называют жирами, жидкие — маслами. Простые триацилглицерины содержат остатки одинаковых кислот, смешанные — различных. В триацилглицеринах животного происхождения преобладают остатки насыщенных кислот. Эти триацилглицерины, как правило, твердые вещества. Напротив, жидкие растительные масла содержат в основном остатки ненасыщенных кислот.

Природные жиры и масла представляют собой смеси смешанных триацилглицеринов. Их количественной характеристикой

служит процентное содержание отдельных кислот, а также иодное число — мера ненасыщенности. Иодное число соответствует количеству граммов иода, которое может присоединиться к 100 г вещества. Состав природных жиров и масел и их иодные числа варьируют в достаточно широких пределах. Например, в сливочном масле и молоке содержится заметное количество насыщенных жирных кислот с короткой цепью, в льняном масле преобладает линолевая (62 %), а в оливковом — олеиновая (84 %) кислоты. Ниже приведены примеры нейтральных триацилглицеринов и указаны их систематические и еще употребляемые тривиальные названия, основанные на названиях входящих в их состав жирных кислот.



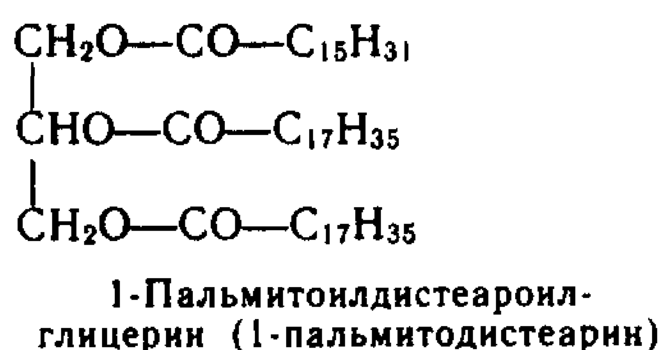
Общая формула триацилглицерина (жира или масла)



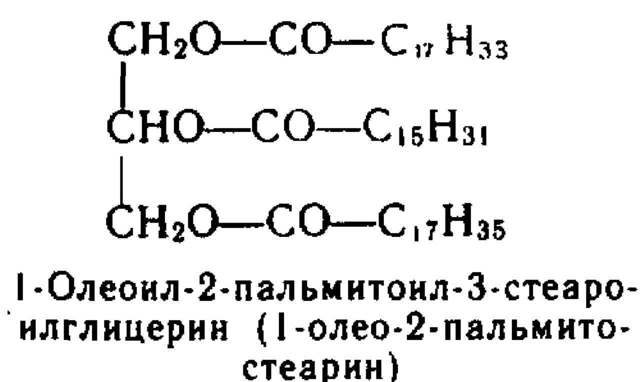
Триолеоилглицерин (триолеин), т. пл. −17 °С



Тристеароилглицерин (тристеарин), т. пл. 71 °С



1-Пальмитоилдистеароилглицерин (1-пальмитодистеарин)



1-Олеоил-2-пальмитоил-3-стеароилглицерин (1-олео-2-пальмитостеарин)

Триацилглицерины, выделенные из разных органов одного и того же организма, могут значительно различаться по составу. В частности, в подкожной жировой клетчатке больше насыщенных, в жирах печени — ненасыщенных кислот.

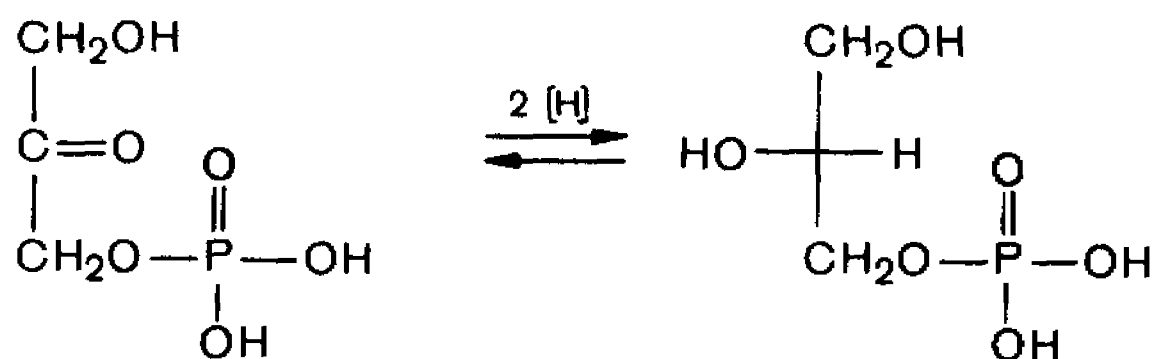
14.1.3. Сложные липиды

Омыляемые сложные липиды обычно делят на три большие группы — фосфолипиды, сфинголипиды и гликолипиды. Некоторые природные липиды трудно классифицировать, так как они содержат группировки, позволяющие отнести их одновременно к нескольким группам.

Фосфолипиды — липиды, отщепляющие фосфорную кислоту при гидролизе. К ним относятся глицерофосфолипиды и некоторые сфинголипиды. Фосфолипиды характеризуются достаточно высоким содержанием ненасыщенных кислот.

Глицерофосфолипиды — производные глицеро-3-фосфата, главный липидный компонент клеточных мембран. Они сопутствуют жирам в пище и служат источником фосфорной

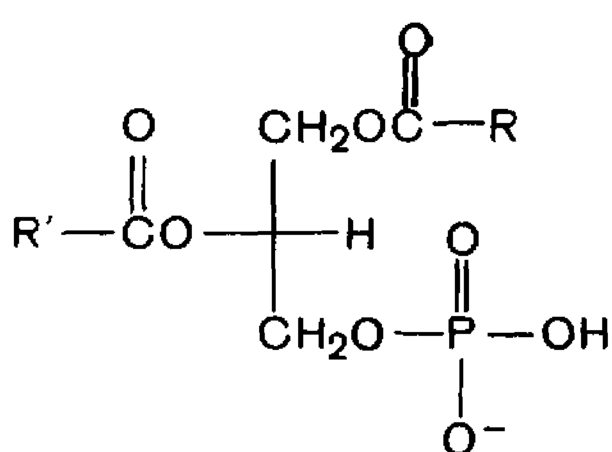
кислоты, необходимой для жизни человека. Глицеро-3-фосфат содержит асимметрический атом углерода и поэтому может существовать в виде двух стереоизомеров. Природные глицерофосфолипиды имеют одинаковую конфигурацию и являются производными L-глицеро-3-фосфата, образующегося в процессе метаболизма из фосфата дигидроксиацетона при участии фермента *глицерофосфатдегидрогеназы.*

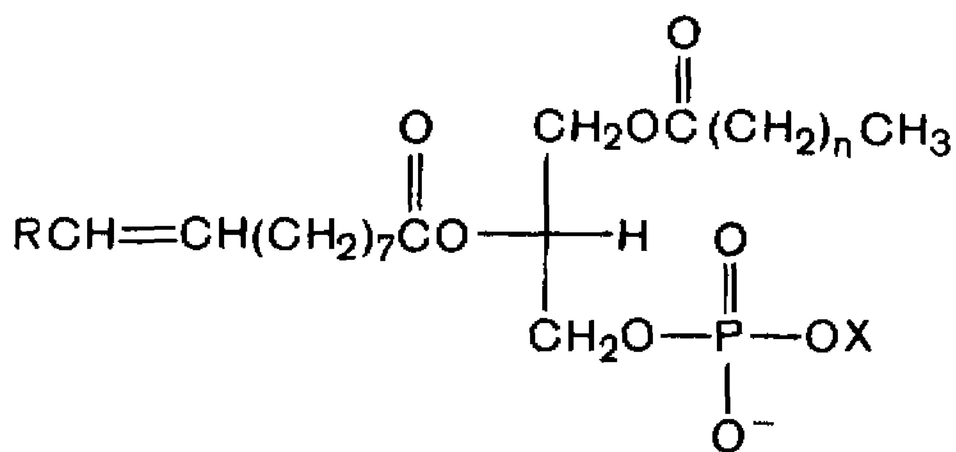


Фосфат дигидроксиацетона L-глицеро-3-фосфат

Среди глицерофосфолипидов наиболее распространены ф о с ф а т и д ы — сложноэфирные производные L-фосфатидовых кислот. L-фосфатидовые кислоты представляют собой этерифицированный жирными кислотами по спиртовым гидроксильным группами L-глицеро-3-фосфат.

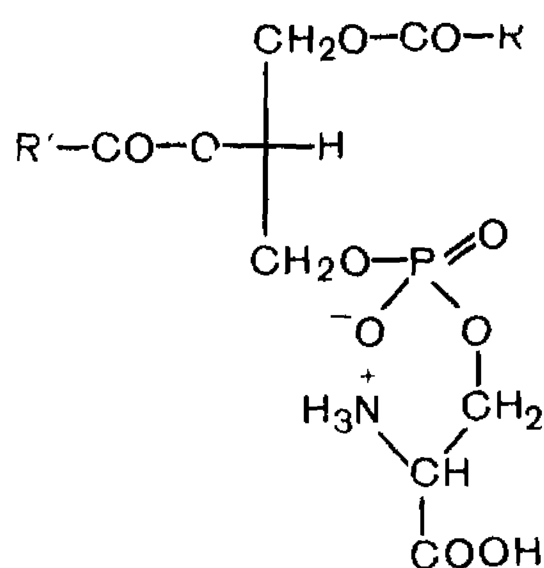
Как правило, в природных фосфатидах в положении 1 глицериновой цепи находится остаток насыщенной, в положении 2 — ненасыщенной кислот, а один из гидроксилов фосфорной кислоты этерифицирован многоатомным спиртом или аминоспиртом. В условиях организма (pH ~7,4) оставшийся свободным гидроксил фосфорной кислоты и другие ионогенные группировки в фосфатидах ионизированы.



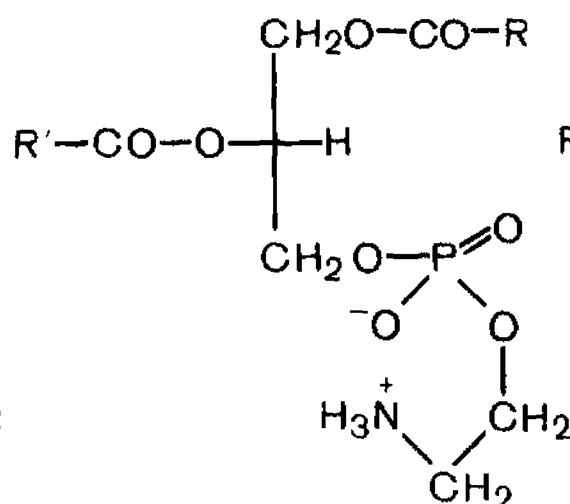


L-фосфатидовые кислоты Фосфатид (общая структура)

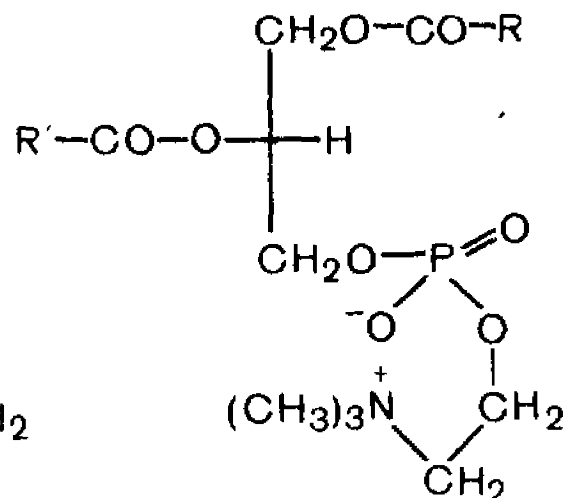
Примерами фосфатидов могут служить ф о с ф а т и д и л с е р и н ы, ф о с ф а т и д и л э т а н о л а м и н ы и ф о с ф а т и д и л х о л и н ы — соединения, в которых фосфатидовые кислоты этерифицированы по фосфатному гидроксилу серином, этаноламином и холином соответственно.



Фосфатидилсерины (сериннефалины)



Фосфатидилэтаноламины (коламиннефалины)

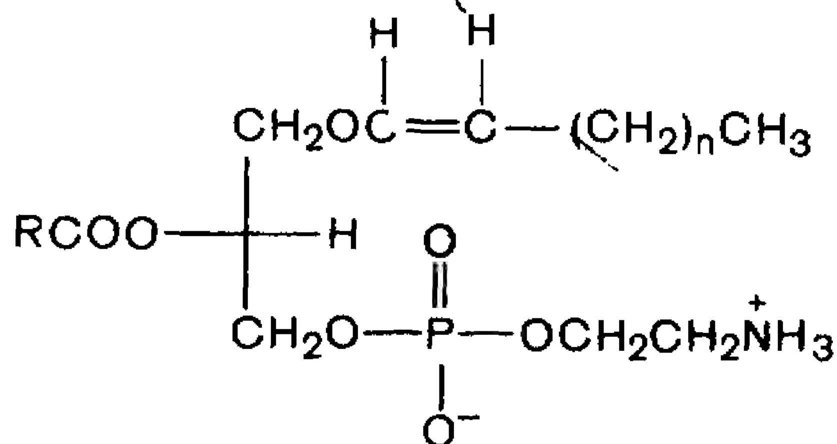


Фосфатидилхолины (лецитины)

Эти аминоспирты взаимосвязаны между собой, поскольку этаноламин и холин могут образоваться в ходе метаболизма из серина путем декарбоксилирования и последующего метилирования.

Вместо аминоспирта в качестве спиртового компонента ряд фосфатидов содержит остатки многоатомных спиртов — инозита, глицерина и др.

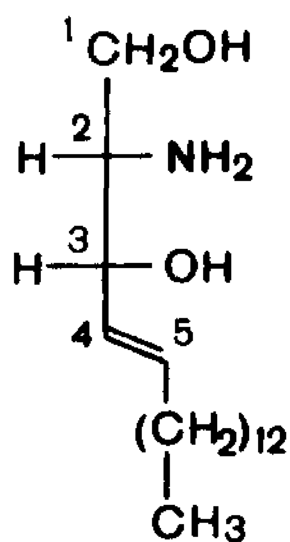
Менее распространены по сравнению со сложноэфирными глицерофосфолипидами липиды с простой эфирной связью, в частности плазмалогены. Они содержат остаток винилового спирта, связанный простой эфирной связью с C-1 L-глицеро-3-фосфата, как, например, плазмалогены с фрагментом этаноламина.

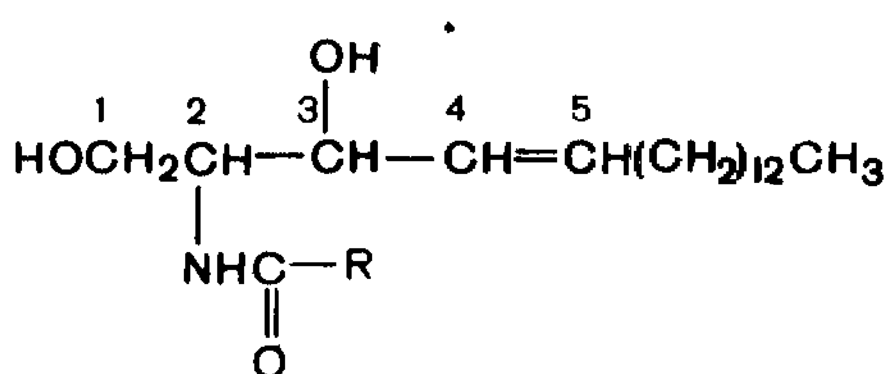


L-фосфатидальэтаноламины (n=9–15)

Плазмалогены составляют до 10 % от общего количества липидов центральной нервной системы.

Сфинголипиды — структурные аналоги глицерофосфолипидов, где вместо глицерина используется сфингозин — ненасыщенный длинноцепочечный двухатомный аминоспирт. Двойная связь в последнем имеет *транс*-конфигурацию, а асимметрические атомы C-2 и C-3 — D-конфигурацию. Примером сфинголипидов служат церамиды — N-ацильные призводные сфингозина, аминогруппа в которых ацилирована жирной кислотой.

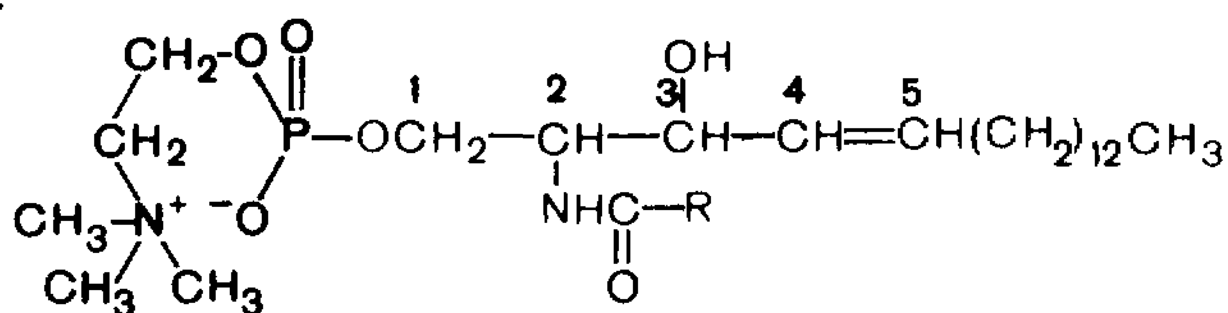




Сфингозин

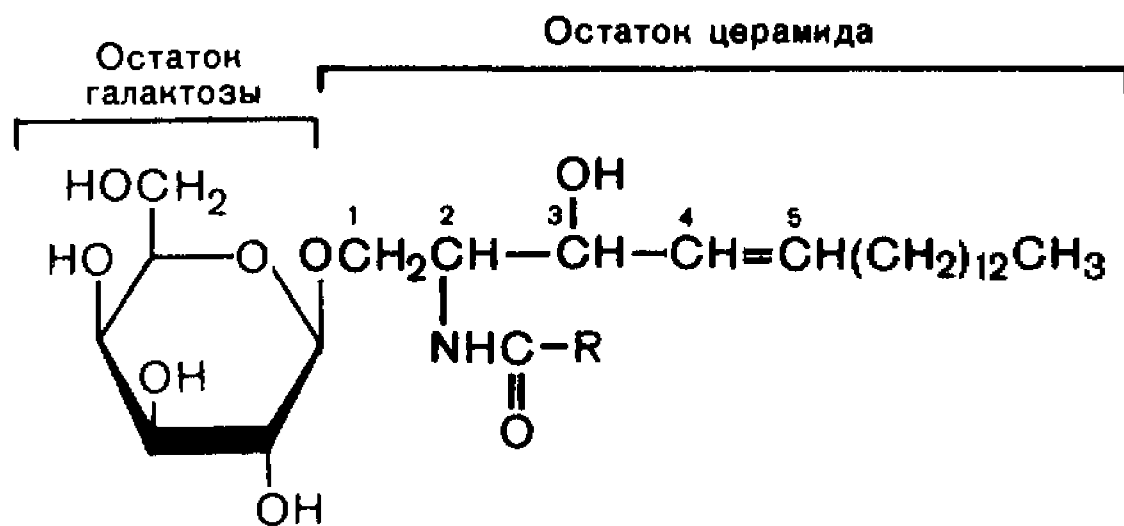
Церамид

Важную группу сфинголипидов составляют с ф и н г о м и е л и н ы, впервые обнаруженные в нервной ткани. В сфингомиелинах гидроксил у С-1 церамида ацилирован фосфорилхолиновой группировкой, поэтому их также можно отнести и к фосфолипидам.



Сфингомиелин

Гликолипиды включают углеводные остатки, чаще D-галактозу, и не содержат фосфорной кислоты и связанных с ней азотистых оснований. Типичные представители гликолипидов — цереброзиды и ганглиозиды — сфингозинсодержащие липиды (их можно поэтому считать и сфинголипидами). В ц е р е б р о з и д а х, в заметных количествах входящих в состав оболочек нервных клеток, остаток церамида связан с D-галактозой или D-глюкозой β-гликозидной связью.

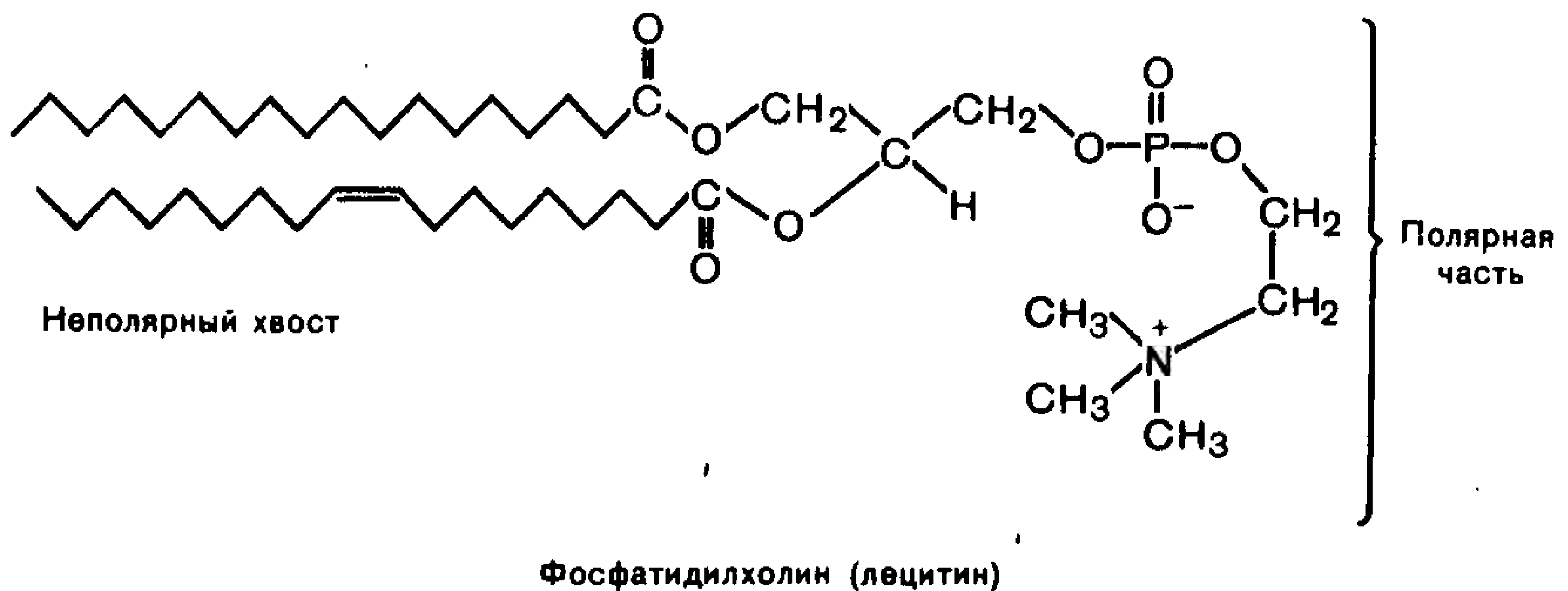


Галактоцереброзид

Г а н г л и о з и д ы — богатые углеводами сложные липиды, впервые выделенные из серого вещества мозга. В структурном

отношении ганглиозиды сходны с цереброзидами, отличаясь тем, что вместо моносахарида они содержат сложный олигосахарид.

Характерная особенность сложных липидов — бифильность, обусловленная наличием неполярных гидрофобных и высокополярных ионизированных гидрофильных группировок. В фосфатидилхолинах, например, углеводородные радикалы жирных кислот образуют два неполярных «хвоста», а карбоксильная, фосфатная и холиновая группы — полярную часть.



Фосфатидилхолин (лецитин)

На границе раздела фаз такие соединения действуют как превосходные эмульгаторы. В составе биомембран, ограничивающих живые клетки и их внутриклеточные органеллы, липидные компоненты обеспечивают высокое электрическое сопротивление мембраны, ее непроницаемость для ионов и полярных молекул и проницаемость для неполярных веществ. В частности, большинство анестезирующих препаратов отличается хорошей растворимостью в липидах, что позволяет им проникать через мембраны нервных клеток.

В состав клеточных мембран входят в основном белки и липиды, среди которых преобладают фосфолипиды, составляющие 40—90 % от общего количества липидов в мембране. Строение биомембраны интенсивно изучается в настоящее время. В одной из моделей клеточная мембрана рассматривается как *липидный бислой*. В таком бислое углеводородные хвосты липидов за счет гидрофобных взаимодействий удерживаются друг возле друга в вытянутом состоянии во внутренней полости, образуя двойной углеводородный слой. Полярные группы липидов располагаются на внешней поверхности бислоя (рис. 14.2).

Дополнением рассмотренной модели является *жидкостно-мозаичная* модель биомембраны, предполагающая, что мембранные белки встроены в жидкую липидную бислойную основу таким образом, что их гидрофобные участки погружены во внутреннюю полость мембраны, а ионизированные остатки аминокислот находятся на ее поверхности.

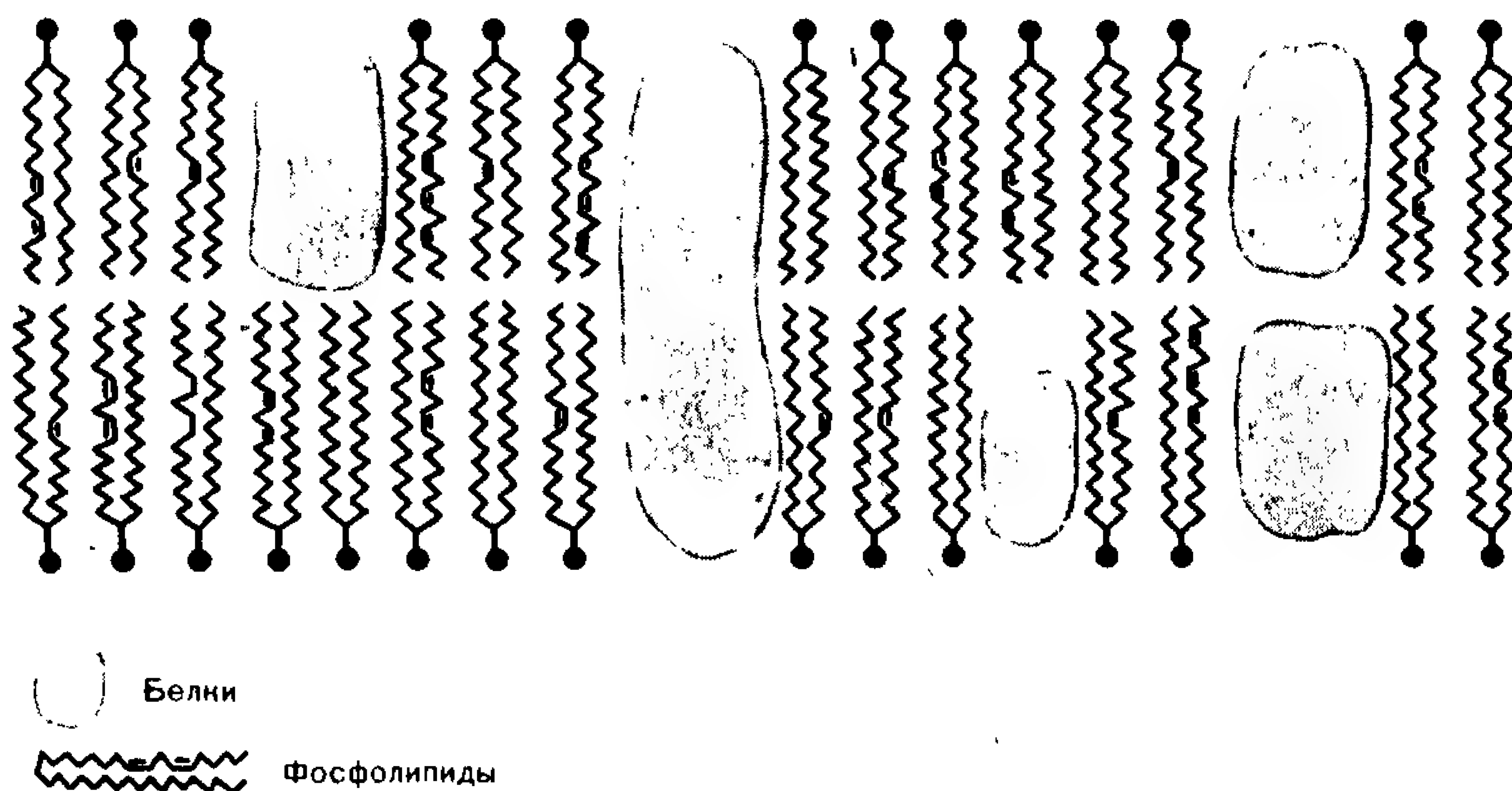
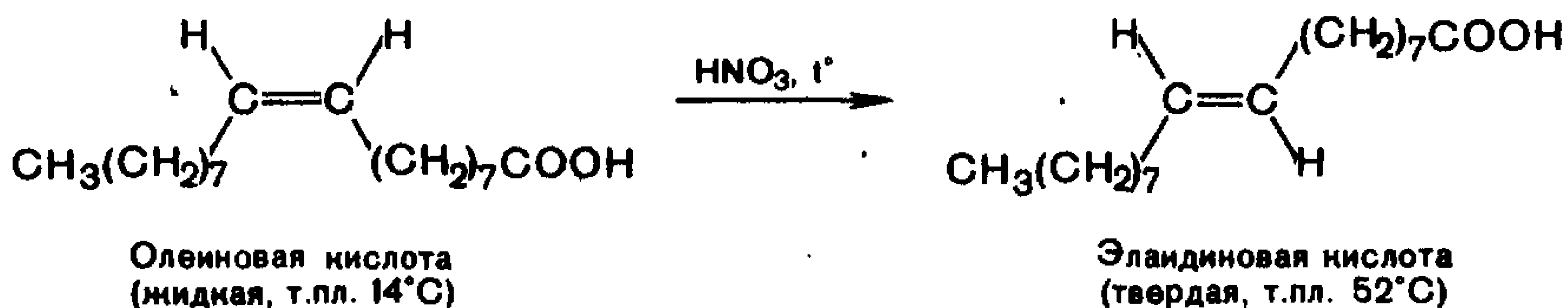


Рис. 14.2. Строение клеточной мембраны.

14.1.4. Некоторые свойства омыляемых липидов и их стуктурных компонентов

Пространственные формы молекул насыщенных и ненасыщенных высших жирных кислот заметно различаются. Для первых наиболее вероятна вытянутая форма. В случае ненасыщенных кислот невозможность свободного вращения относительно двойной связи обусловливает жесткий изгиб углеродной цепи под углом приблизительно 30°, что имеет значение при формировании структуры клеточной мембраны.

Природные ненасыщенные жирные кислоты, имеющие *цис*-конфигурацию двойной связи, обладают большим запасом внутренней энергии и, следовательно, термодинамически менее стабильны по сравнению с *транс*-изомерами. Их *цис-транс*-изомеризация легко проходит при нагревании, особенно в присутствии инициаторов радикальных реакций.



В лабораторных условиях это превращение может быть осуществлено под действием оксидов азота, образующихся при разложении азотной кислоты при нагревании.

Жирные кислоты — слабые электролиты, в малой степени диссоциированные в водных растворах. Натриевые и калиевые соли высших жирных кислот называются м ы л а м и (натри-

евые — твердые, калиевые — жидкие). Будучи солями слабых кислот и сильных оснований, мыла частично гидролизуются в воде, и их растворы имеют щелочную реакцию.

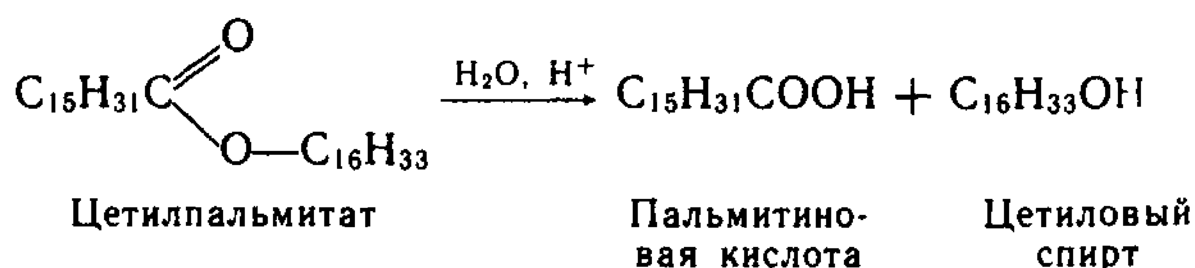
В народном хозяйстве в качестве моющих средств (детергентов) также используются щелочные соли высших сульфоновых кислот.

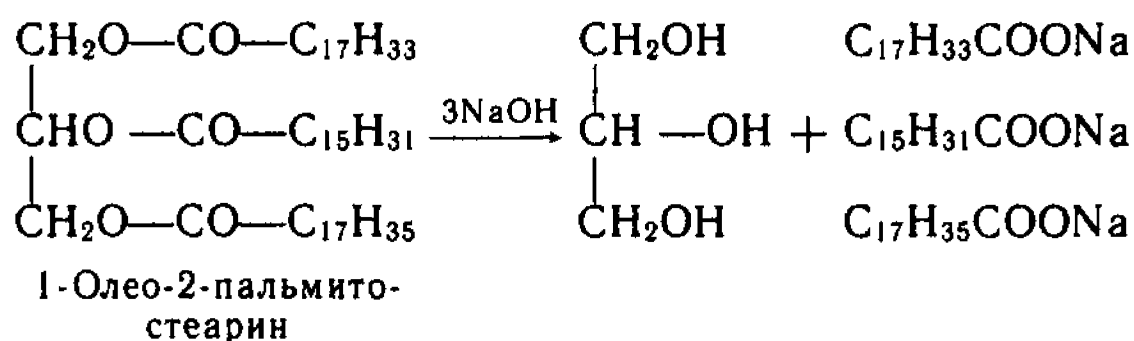
Высшие жирные кислоты проявляют химические свойства, характерные для карбоновых кислот вообще. В частности, они легко образуют соответствующие функциональные производные. Ненасыщенные жирные кислоты проявляют свойства непредельных соединений — присоединяют по двойной связи водород, галогеноводороды и другие реагенты.

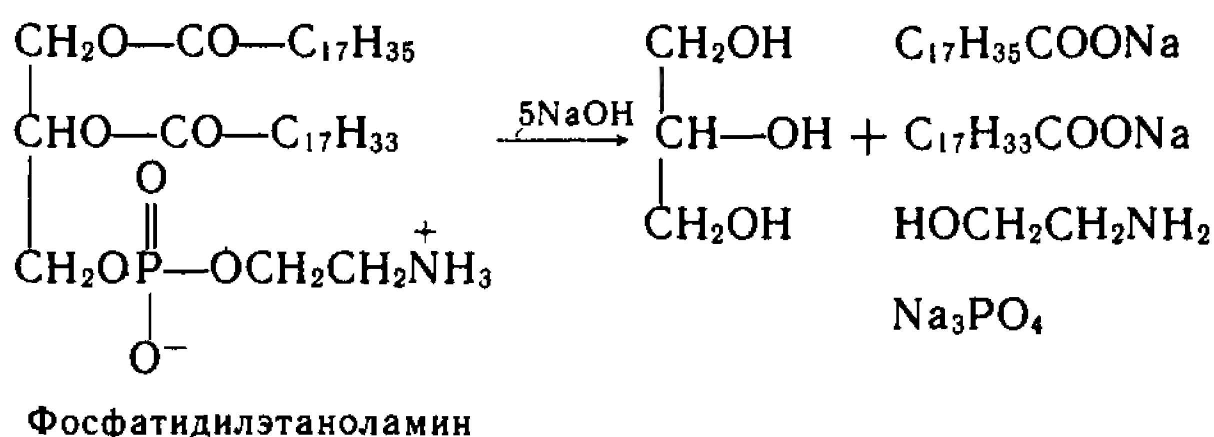
Смеси жирных кислот, образующиеся при гидролизе липидов, после перевода в метиловые эфиры анализируют методом газожидкостной хроматографии (см. 15.1).

Реакция гидролиза. Среди реакций омыляемых липидов эта реакция занимает особое место. С ее помощью устанавливают строение липидов, а также получают ценные для народного хозяйства продукты (мыла). Гидролиз — первая стадия утилизации и метаболизма пищевых жиров в организме.

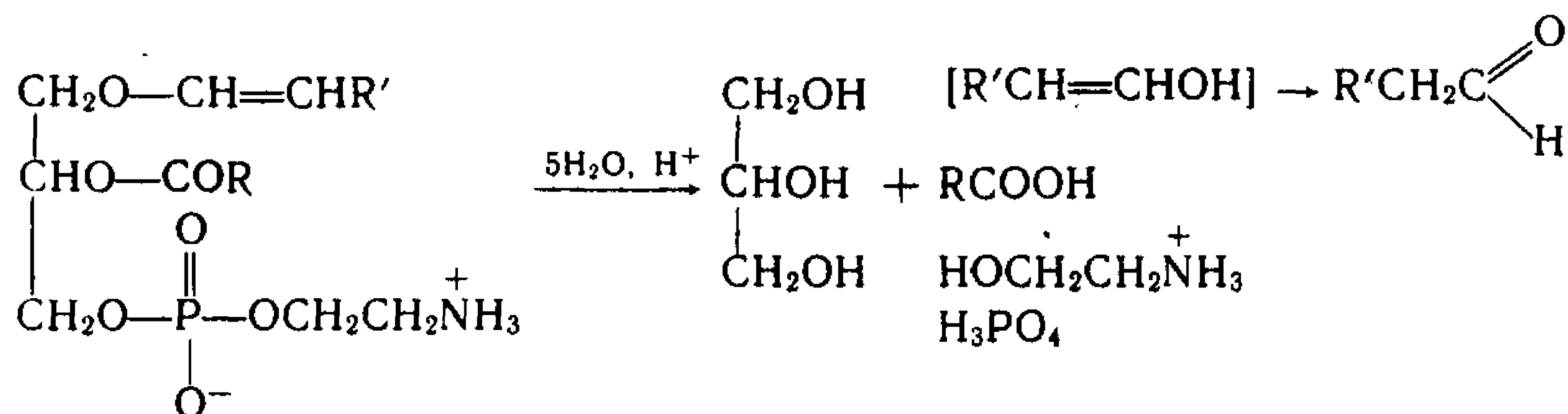
Реакцию гидролиза осуществляют либо под воздействием перегретого пара (в промышленности), либо при нагревании с водой в присутствии минеральных кислот или щелочей (омыление). Все эти реакции проходят по схеме бимолекулярного нуклеофильного замещения S_N2. В организме гидролиз проходит под действием ферментов *липаз*. Некоторые примеры реакций гидролиза приведены ниже.





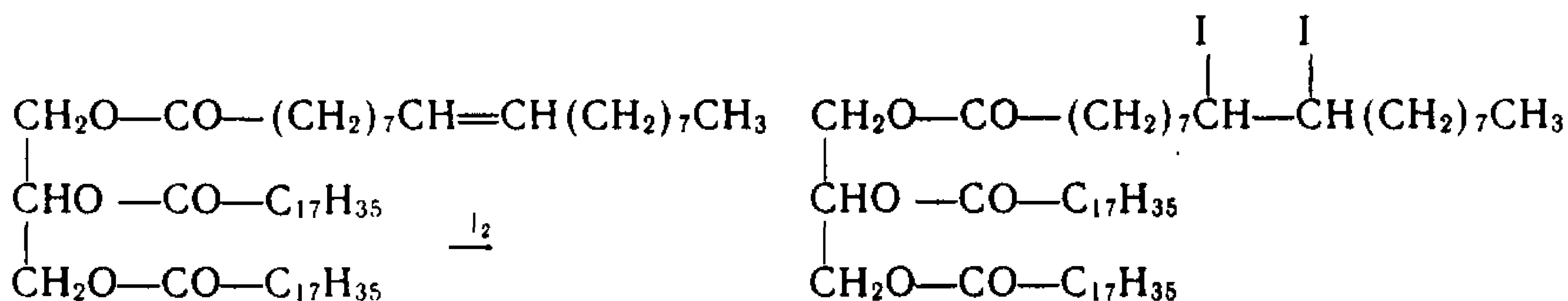


В плазмалогенах, как и в обычных виниловых эфирах, простая эфирная связь расщепляется в кислой, но не в щелочной среде.



Фосфатидальэтаноламин

Реакция присоединения. Липиды с остатками непредельных кислот присоединяют по двойным связям водород, галогены, галогеноводороды, воду в кислой среде. Выше упоминалось об иодном числе — мере ненасыщенности жира или масла. В качестве примера приводится взаимодействие 1-олеоилдистеароилглицерина с иодом (иодное число этого триацилглицерина равно 30).



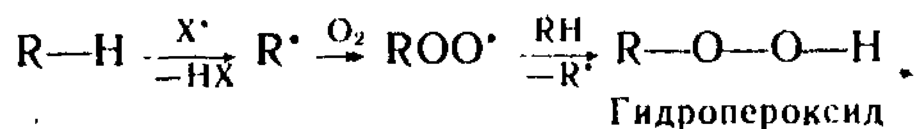
1-Олеоилдистеароилглицерин

Важный промышленный процесс — каталитическое гидрирование (гидрогенизация) относительно дешевых ненасыщенных растительных масел. В этом случае водород насыщает двойные связи и жидкие масла превращаются в твердые жиры. Процесс протекает при температуре 160—200°С, давлении 2—15 атм в присутствии никелевых или платиновых катализаторов.

Искусственное масло (маргарин) представляет собой эмульсию гидрогенизированного растительного масла в молоке с добавками веществ, придающих маргарину запах и вкус сливочного масла (например, диацетила).

Реакция окисления. Окислительные процессы с участием липидов и их структурных компонентов достаточно разнообразны. В частности, окисление кислородом воздуха ненасыщенных триацилглицеринов при хранении (автоокисление, см. 5.1.2.), сопровождаемое гидролизом, является частью процесса, известного как прогоркание масла.

Первичными продуктами реакции липидов с молекулярным кислородом, которые удается выделить, являются гидропероксиды, образующиеся за счет цепного свободнорадикального процесса (см. 5.1.2).

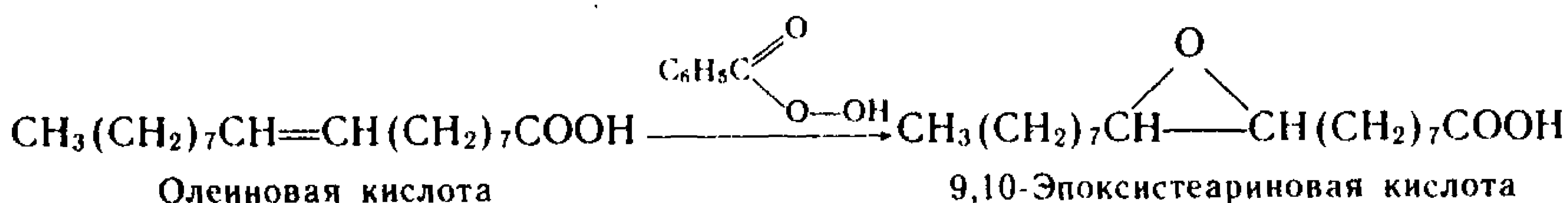


Пероксидное окисление липидов — один из наиболее важных окислительных процессов в организме. Он является основной причиной повреждения клеточных мембран (например, при лучевой болезни). Общая схема пероксидного окисления, представляющего собой типичный свободнорадикальный цепной процесс, приведена на рис. 14.3. В организме цепи инициируются радикалами $HO^{\cdot}$ или $HO_2^{\cdot}$, образующимися, например, при окислении иона железа (II) в водной среде кислородом (см. 5.1.2). При атаке таким радикалом по метиленовой группе липида, соседней с двойной связью, получается новый радикал аллильного типа, стабилизированный за счет участия π-электронов двойной связи (см. 2.3.1).

Образовавшийся радикал имеет мезомерное строение и может далее превращаться по двум направлениям (а и б, см. рис. 14.3), приводящим к промежуточным гидропероксидам. Последние весьма нестабильны и уже при комнатной температуре распадаются с образованием альдегидов, которые далее окисляются в кислоты — конечные продукты реакции. В результате получаются в общем случае четыре моно- и дикарбоновые кислоты с более короткими углеродными цепями.

В работах А. И. Арчакова и Ю. А. Владимирова (II Московский медицинский институт им. Н. И. Пирогова) изучен механизм пероксидного окисления липидов и выяснено строение системы окисления чужеродных соединений (ксенобиотиков) в мембранах клеток печени. Оказалось, что нарушение работы окислительной системы приводит к тяжелым изменениям в обмене веществ и нарушению функционирования клеток, лежащим в основе интоксикаций, атеросклероза и образования канцерогенных соединений.

Окисление ненасыщенных жирных кислот пероксикислотами, например пероксибензойной кислотой, приводит к соответствующим эпоксидам (см. 8.1).



Некоторые эпоксикислоты обнаружены в природе. Наиболее известна из них **верноловая кислота**, представляющая собой продукт эпоксидирования линолевой кислоты по С-12 — С-13 двойной связи.



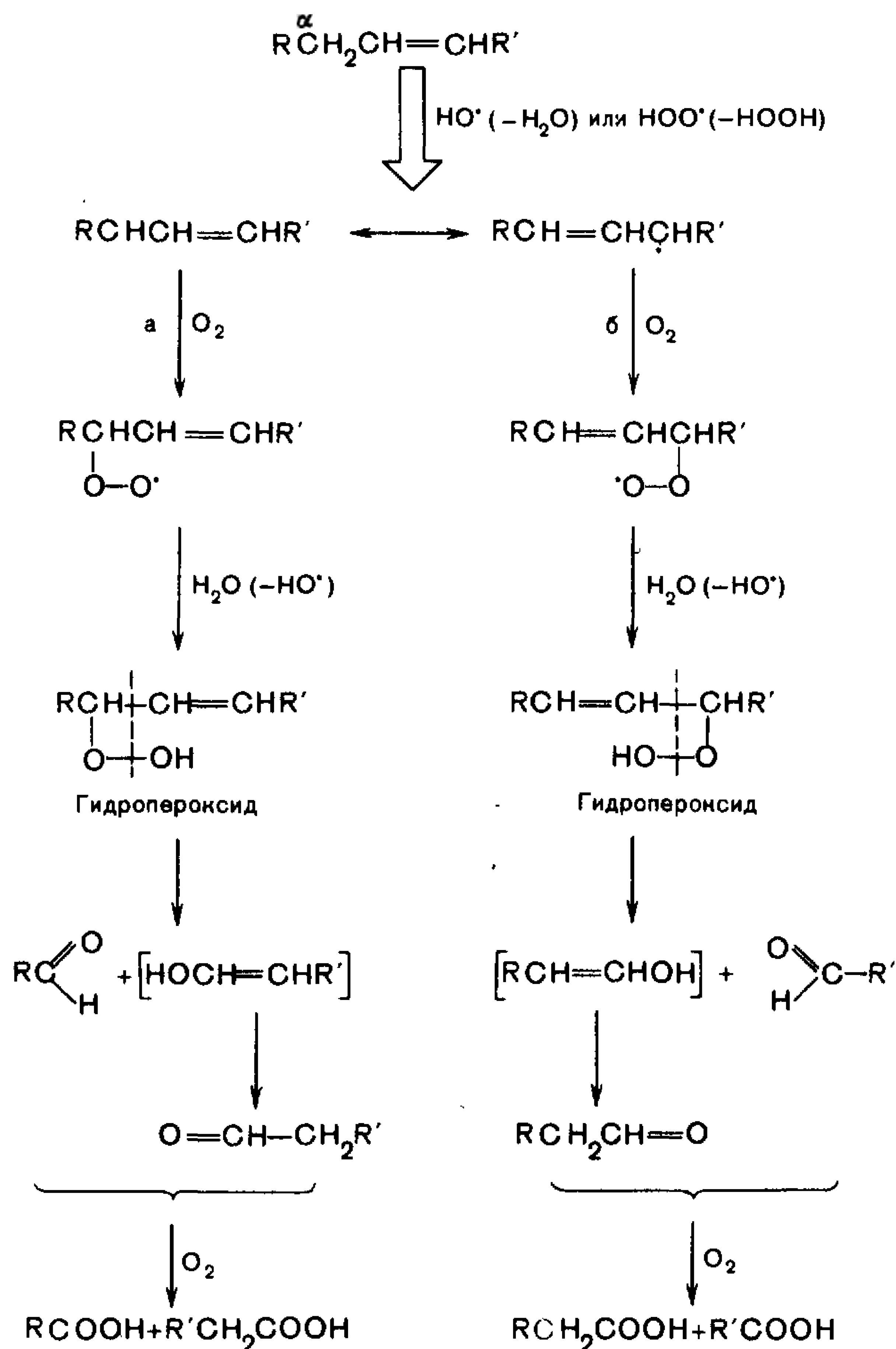
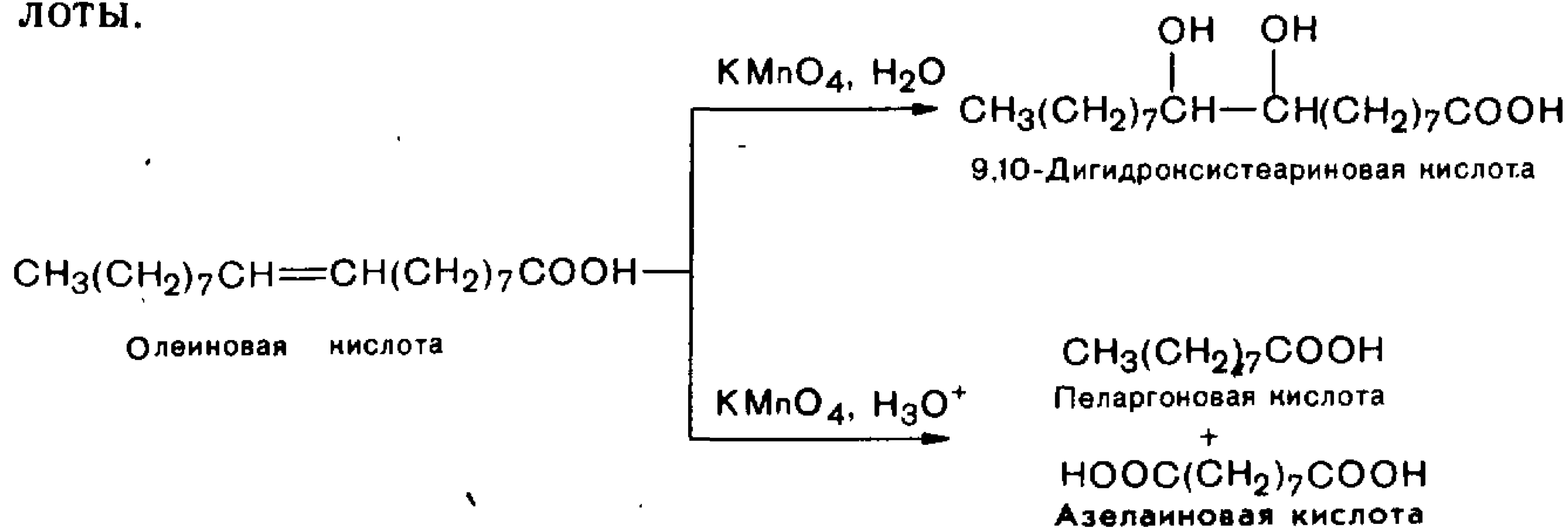


Рис. 14.3. Пероксидное окисление липидов.

Ненасыщенные кислоты и липиды с остатками ненасыщенных кислот в мягких условиях окисляются водным раствором перманганата калия, образуя гликоли, а в более жестких (с разрывом углерод — углеродных связей) — соответствующие кислоты.



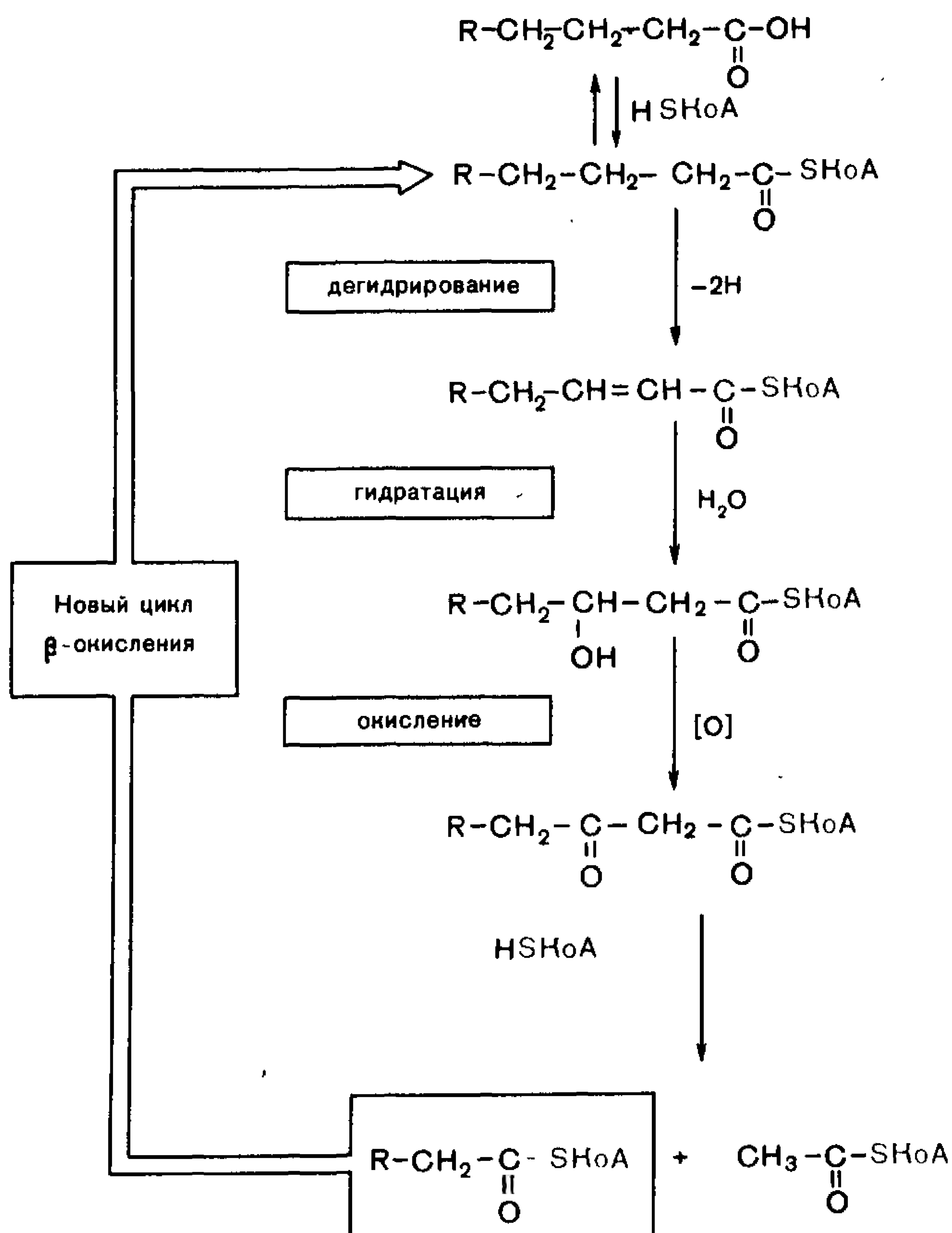


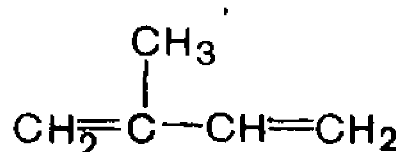
Рис. 14.4. β-Окисление насыщенных жирных кислот в виде производных кофермента А.

Хотя основным «топливом» для организма служат углеводы, ферментативное окисление жирных кислот также является существенным источником энергии. Некоторые детали процесса окисления насыщенных кислот, каждая отдельная стадия которого катализируется соответствующим ферментом, представлены на рис. 14.4. Начальная стадия процесса, в котором кислота участвует в активированной форме — в виде производного кофермента А, — α,β-дегидрирование. Последующие стадии — гидратации и затем окисления — приводят к β-кетонокислоте, поэтому весь процесс в целом рассматривается как β-окисление.

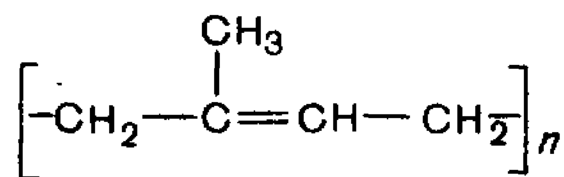
14.2. НЕОМЫЛЯЕМЫЕ ЛИПИДЫ

Неомыляемые липиды не гидролизуются в щелочной или кислой среде. Неомыляемая липидная фракция содержит вещества двух основных типов: **стероиды** и **терпены.** Первые преобладают

в липидах животного происхождения, вторые — в липидах растений. Между ними имеется много общего — терпены и стероиды построены из одинаковых изопреновых пятиуглеродных фрагментов, а их биосинтез включает одни и те же исходные и промежуточные вещества. Соединения, построенные из фрагментов изопрена, имеют общее название **изопреноиды.** Один из наиболее распространенных изопреноидов — натуральный каучук — представляет собой полимер изопрена.



Изопрен

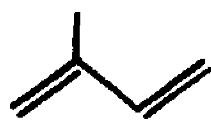


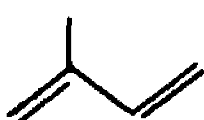
Полиизопрен (натуральный каучук)

14.2.1. Терпены

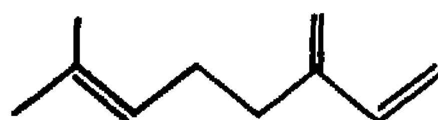
Под этим названием объединяют ряд углеводородов и их кислородсодержащих производных — спиртов, альдегидов и кетонов, углеродный скелет которых построен из двух, трех и более звеньев изопрена. Сами углеводороды называют терпеновыми углеводородами, а их кислородсодержащие производные — терпеноидами. Терпенами богаты эфирные масла растений (герани, розы, лаванды, лимона, перечной мяты и др.), смола хвойных деревьев и каучуконосов. К терпенам относятся и различные растительные пигменты и жирорастворимые витамины. Группировка терпенового типа (изопреноидная цепь) включена в структуру многих биологически активных соединений.

В большинстве терпенов изопреновые фрагменты соединены друг с другом по принципу «голова к хвосту» — изопреновое правило [Ружичка Л., 1921], как показано на примере м и р ц е н а.





Изопрен C_5H_8

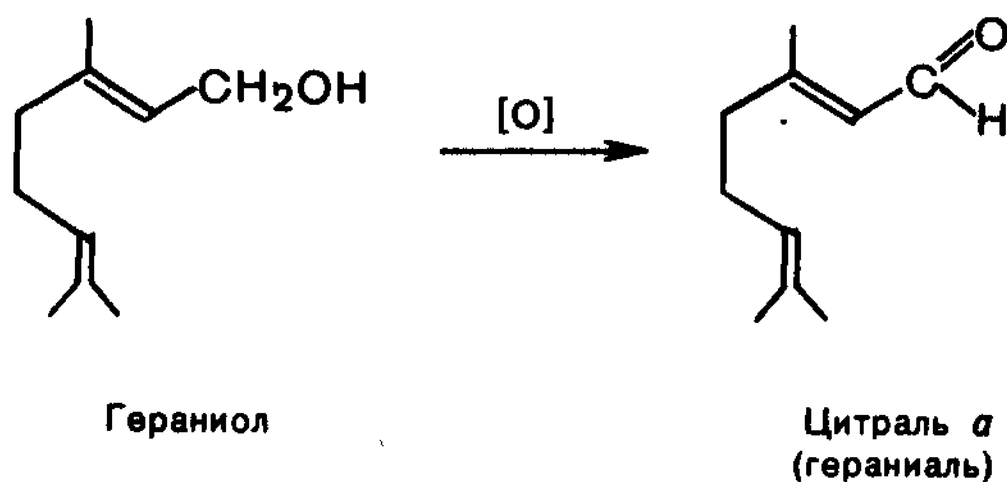


Мирцен $C_{10}H_{16}$

Терпеновые углеводороды и терпеноиды. Общая формула большинства терпеновых углеводородов — $(C_5H_8)n$. Они могут иметь ациклическое и циклическое (би-, три- и полициклическое) строение. Терпены, содержащие две изопреновые группировки, относят к монотерпенам, три — к сесквитерпенам, четыре, шесть и восемь — к ди-, три- и тетратерпенам соответственно.

Примерами ациклических терпенов служат уже упоминавшийся ранее м и р ц е н — монотерпен, содержащийся в эфирных маслах хмеля и благородного лавра; родственный мирцену спирт

гераниол, входящий в состав эфирных масел герани и розы, при мягком окислении образующий альдегид — цитраль *а*.



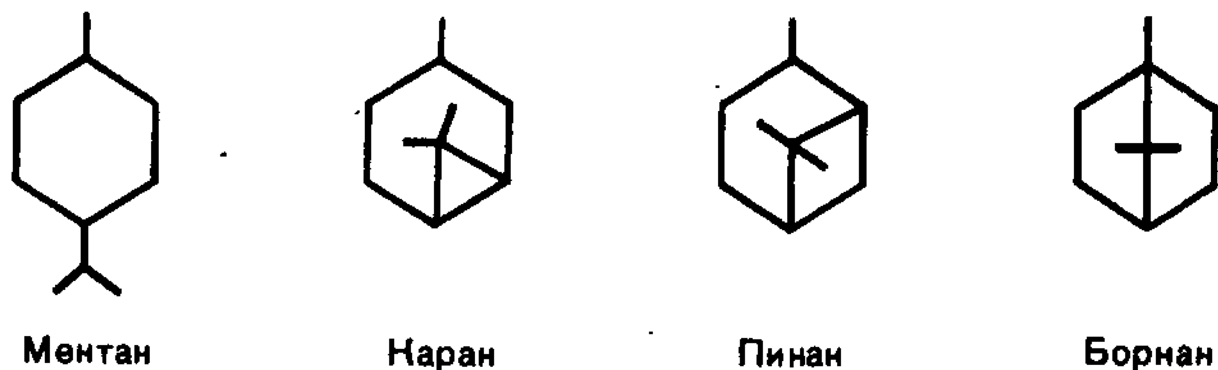
Тритерпен сквален $C_{30}H_{50}$ — промежуточный продукт в биосинтезе холестерина.



Сквален

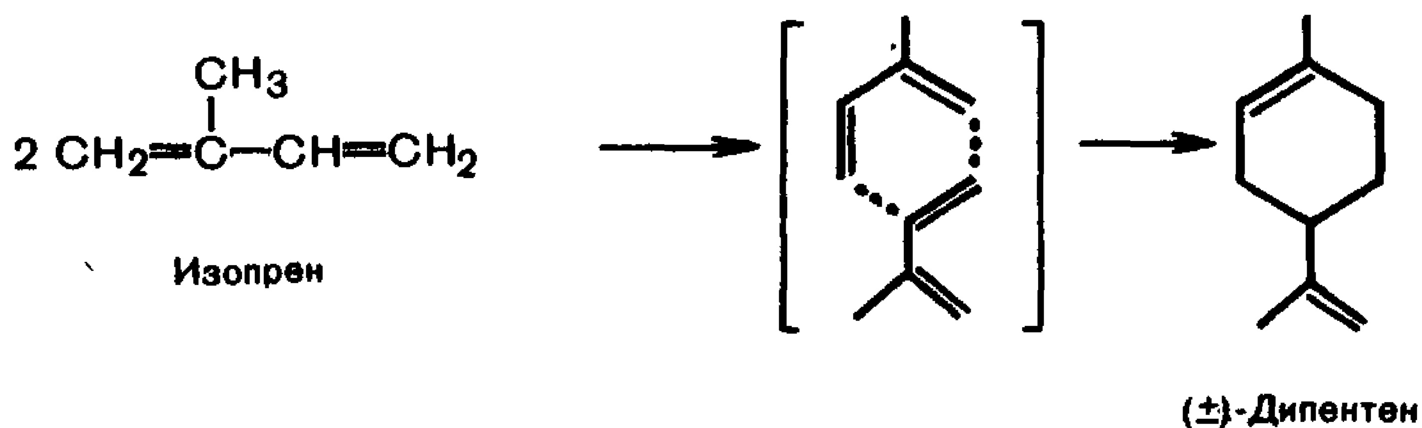
В последние годы установлено, что цитраль и гераниол выделяются в небольших количествах рабочими пчелами при отыскивании пищи и привлекают других пчел. Соединения подобного действия называют феромонами. Они выделяются животными и определенным образом влияют на поведение других особей того же или близкого вида. Особенно заманчива перспектива использования феромонов, в частности половых аттрактантов, для борьбы с насекомыми — вредителями сельского хозяйства.

Среди терпенов наиболее распространены моно- и бициклические терпены. Многие из них применяются в медицине или служат исходными продуктами для синтеза лекарственных средств. Соответствующие моно- и бициклическим терпенам предельные циклические углеводороды носят названия ментан, каран, пинан и борнан.

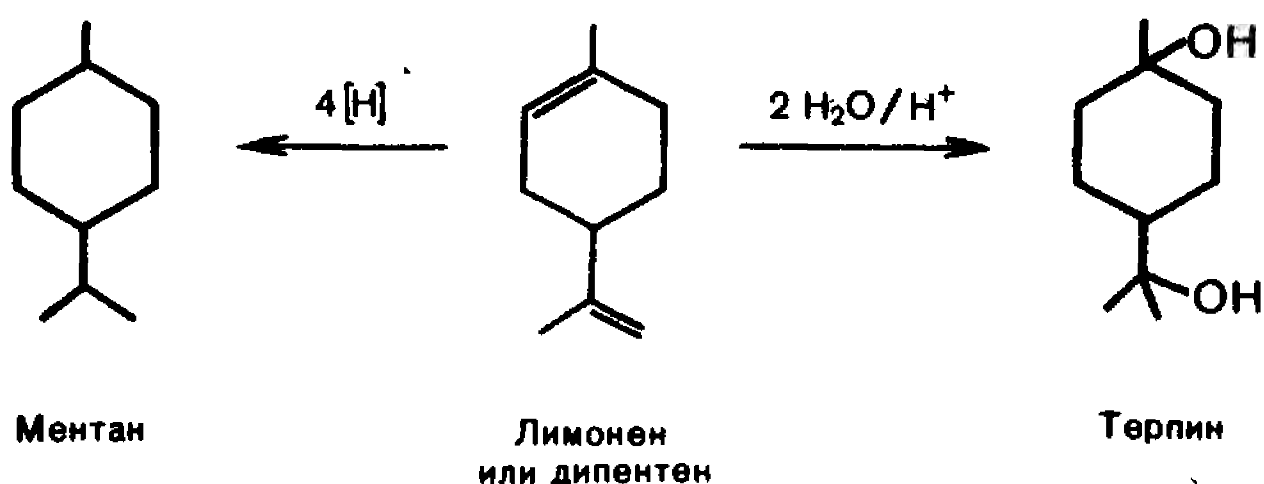


Ментан　Каран　Пинан　Борнан

(—)-Лимонен — представитель моноциклических терпенов. Он содержится в лимонном масле и скипидаре. (+)-Лимонен входит в состав масла тмина. Рацемическая форма лимонена (дипентен) может быть получена в результате реакции диенового синтеза из изопрена при нагревании.

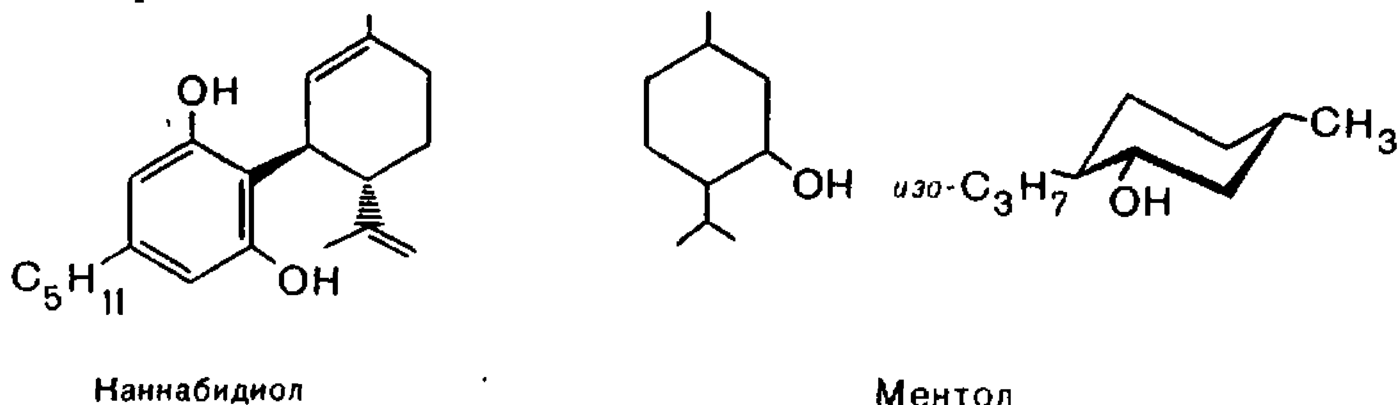


При восстановлении оптически активного лимонена или дипентена получается ментан, а при полной их гидратации в кислой среде, протекающей в соответствии с правилом Марковникова, образуется двухатомный спирт т е р п и н. Последний в виде гидрата применяется как отхаркивающее средство при хроническом бронхите.



Замещенные дипентены (например, каннабидиол) — психоактивное начало гашиша (марихуаны).

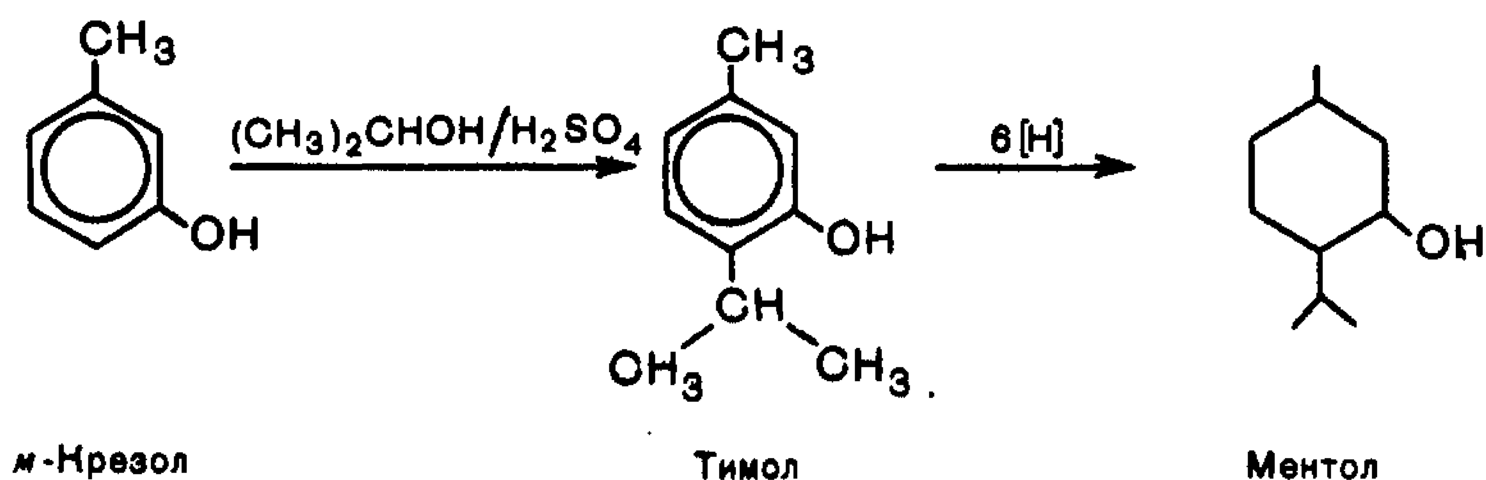
(—)-М е н т о л, как и лимонен, имеет скелет ментана. Он содержится в эфирном масле перечной мяты. Оказывает антисептическое, успокаивающее и болеутоляющее (отвлекающее) действие, входит в состав валидола, а также мазей, применяемых при насморке.



Из приведенной конформации ментола видно, что все три заместителя в циклогексановом кольце занимают экваториальные положения.

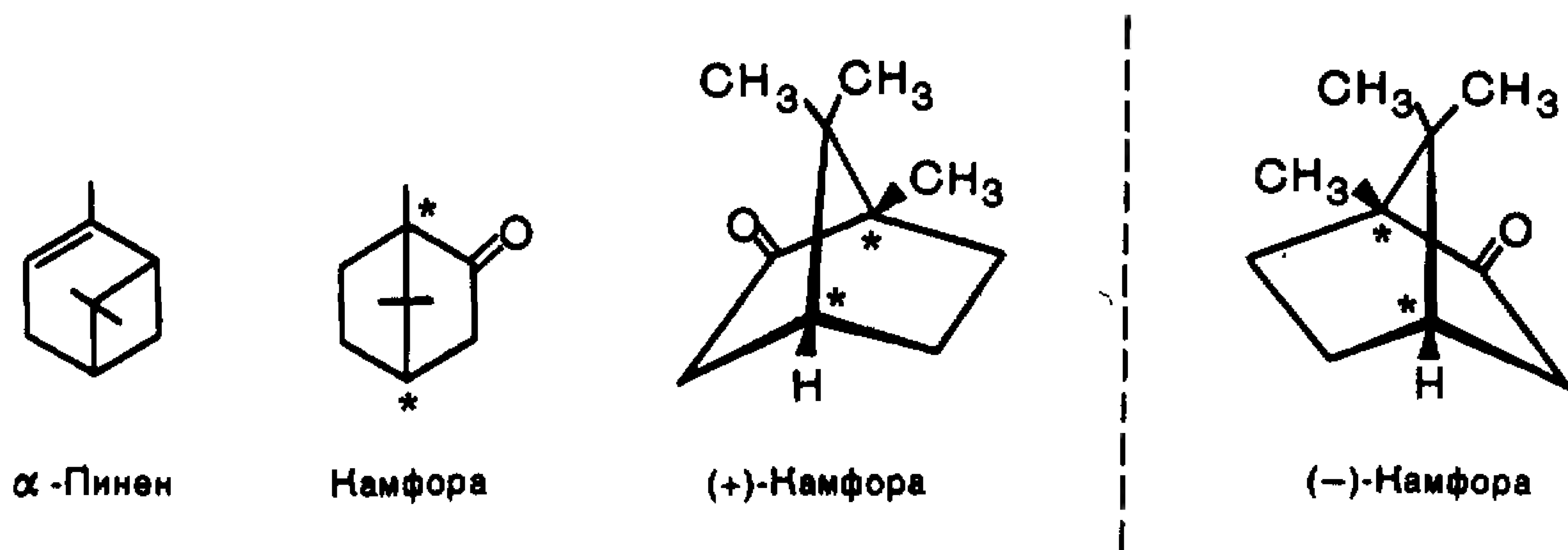
Для получения рацемического ментола в промышленности *м*-крезол алкилируют изопропиловым спиртом в присутствии серной кислоты (реакция Фриделя — Крафтса). При этом из изопро-

пилового спирта первоначально генерируется изопропильный катион — электрофильная частица. При последующем восстановлении продукта алкилирования (тимола) получается ментол.



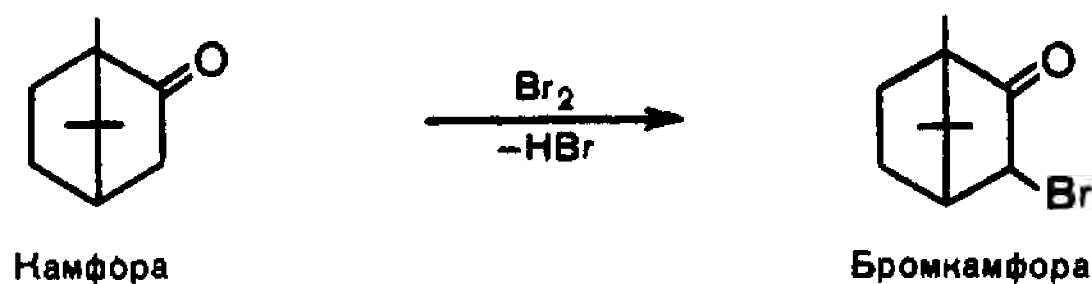
α-Пинен — бициклический монотерпен ряда пинана. Его левовращающий энантиомер — важная составная часть скипидара из хвойных деревьев.

Камфора — бициклический кетон — редкий пример соединения, в котором шестичленное кольцо имеет конформацию *ванны*. Камфора содержит два асимметрических атома углерода и для нее следовало бы ожидать существования четырех оптически деятельных стереоизомеров. Их однако известно всего два, так как вследствие жесткости системы конфигурация обоих хиральных центров может измениться лишь одновременно (*транс*-расположение мостиковой группы —$C(CH_3)_2$— между узловыми асимметрическими атомами невозможно).



Камфора издавна применяется в медицине как стимулятор сердечной деятельности. Ее правовращающий стереоизомер выделяют из эфирного масла камфорного дерева.

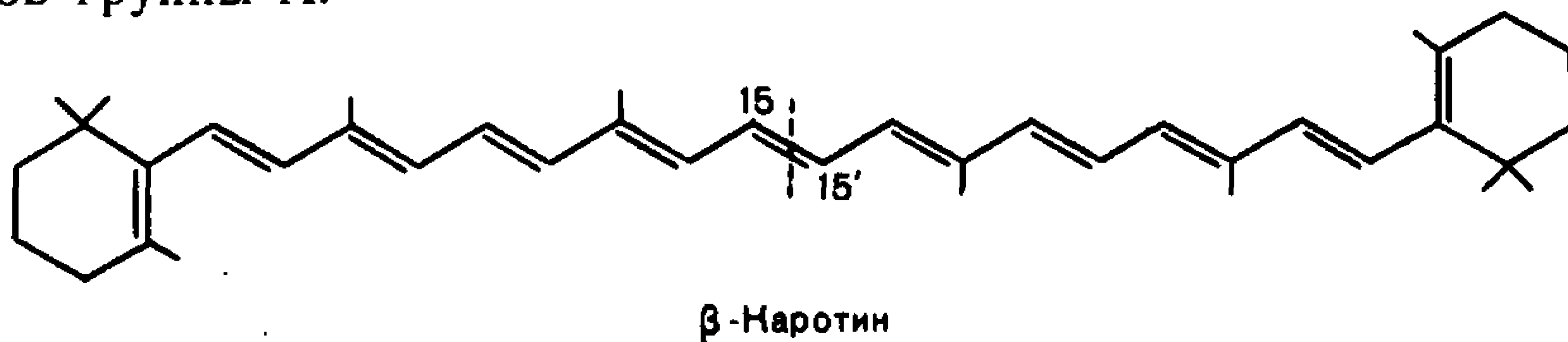
При действии брома на камфору замещается α-положение по отношению к карбонильной группе с образованием бромкамфоры.



Бромкамфора улучшает деятельность сердца, оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему.

Каротиноиды. Особую группу терпенов составляют каротиноиды — растительные пигменты. Некоторые из них играют роль витаминов или предшественников витаминов, а также участвуют в фотосинтезе. Большинство каротиноидов относится к тетратерпенам. Их молекулы содержат значительное число сопряженных двойных связей и поэтому окрашены. Для природных каротиноидов характерна *транс*-конфигурация двойных связей.

Каротин — растительный пигмент желто-красного цвета, в большом количестве содержащийся в моркови, а также томатах и сливочном масле. Известны три его изомера, называемые α-, β-, и γ-каротинами, различающиеся числом циклов и положением двойных связей. Все они предшественники витаминов группы А.



β-Каротин

Молекула β-каротина симметрична и состоит из двух одинаковых частей.

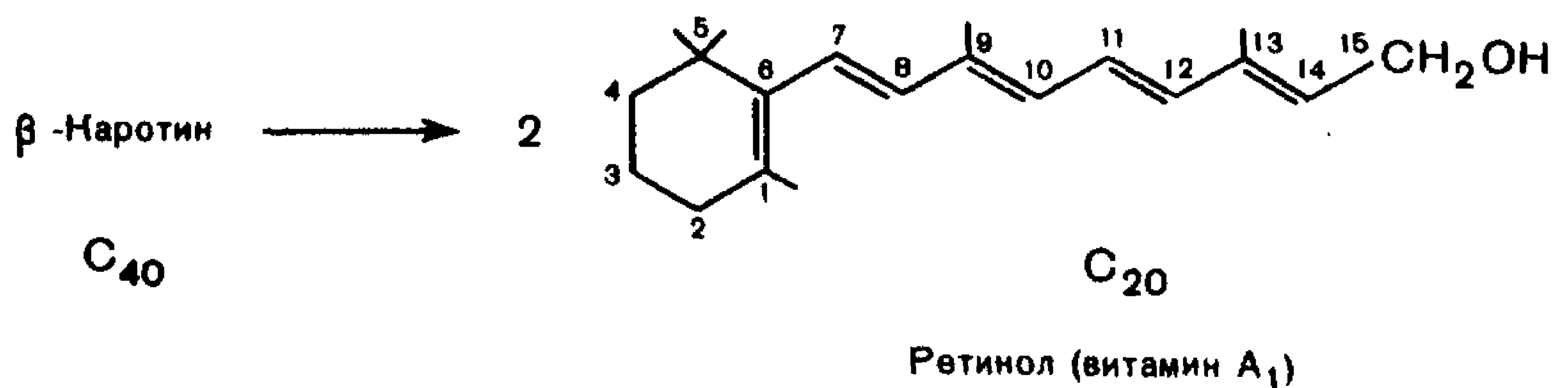
14.2.2. Низкомолекулярные биорегуляторы липидной природы

Жирорастворимые витамины. Витаминами обычно называют органические вещества, присутствие которых в небольшом количестве в пище человека и животных необходимо для их нормальной жизнедеятельности.

Это классическое определение в настоящее время используется с некоторыми оговорками. Термин «витамины», т. е. «амины жизни» (от лат. vita — жизнь), своим возникновением обязан тому, что первые выделенные витамины принадлежали к классу аминов. Однако позднее выяснилось, что присутствие аминогруппы в витаминах необязательно. Витамины делят на две большие группы — водорастворимые и жирорастворимые. Многие водорастворимые витамины рассмотрены ранее (тиамин, или витамин B_1, см. 10.4; никотиновая кислота, или витамин РР, см. 10.3; аскорбиновая кислота, или витамин С, см. 12.1.4; биотин, или витамин Н, см. 10.1).

Кроме этих групп витаминов, выделяют витаминоподобные вещества, например холин, инозит, оротовая, *п*-аминобензойная, линолевая, линоленовая кислоты и др.

В настоящем разделе рассмотрены некоторые жирорастворимые витамины. Один из них — витамин A_1, ретинол, образуется в организме из β-каротина.



Ретинол (витамин A_1)

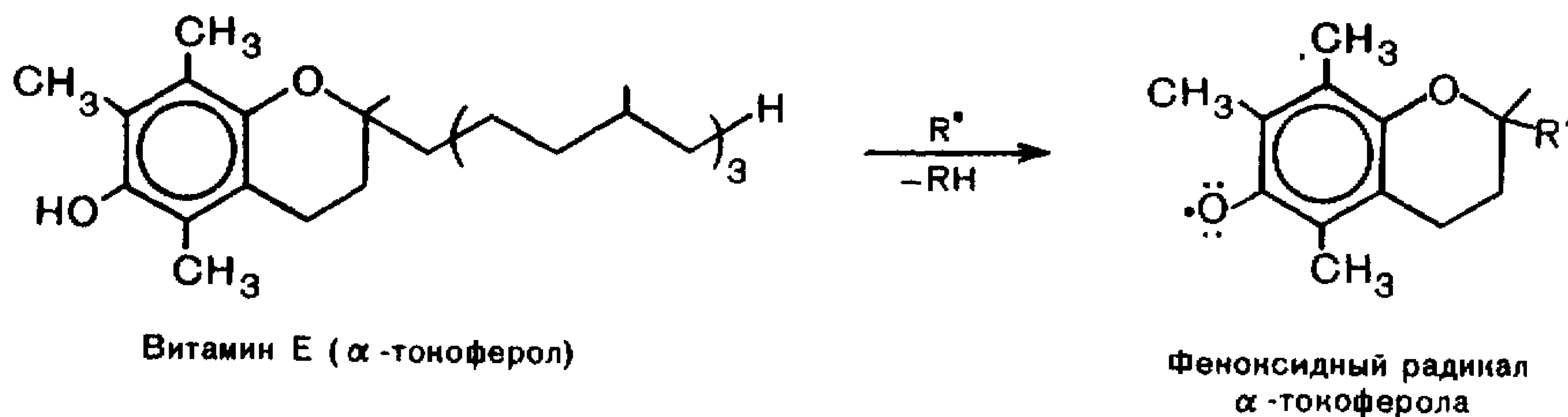
Витамины группы А считаются факторами роста. Их недостаток в пище вызывает исхудание, высыхание роговицы глаза (куриную слепоту), понижает сопротивляемость организма инфекции.

Роль ретинола в процессе зрительного восприятия изучена достаточно хорошо (рис. 14.5). В организме он окисляется в альдегид 11-*транс*-ретиналь, который под действием фермента *ретинальизомеразы* превращается в 11-*цис*-ретиналь, а затем связывается с белком палочек сетчатки опсином в иминосоединение с образованием светочувствительного пигмента родопсина. При поглощении света в результате фотоизомеризации ретинальный компонент родопсина переходит в 11-*транс*-ретиналь, его конформация существенно изменяется, и он отделяется от опсина. Эта реакция служит пусковым механизмом, обеспечивающим возбуждение палочек сетчатки глаза.

В отличие от витаминов группы А, непосредственно относящихся к терпенам, в структурах витаминов групп Е и К присутствуют еще и ароматические фрагменты.

Витамины группы Е, так называемые токоферолы, содержатся в растительных маслах. Их функции пока не вполне ясны. По-видимому, они служат антиоксидантами по отношению к ненасыщенным липидам, ингибируя процесс пероксидного окисления последних.

Среди витаминов этой группы наиболее важным является витамин Е, α-токоферол. Он представляет собой производное двухатомного фенола гидрохинона с изопреноидной боковой цепью, связанной одновременно с ароматическим кислородом одной из гидроксильных групп и соседним атомом углерода бензольного кольца. Остальные атомы водорода бензольного кольца замещены на метильные группы. Последние частично или полностью отсутствуют в β-, γ-,или δ-токоферолах.



Витамин Е (α-токоферол)

Феноксидный радикал α-токоферола

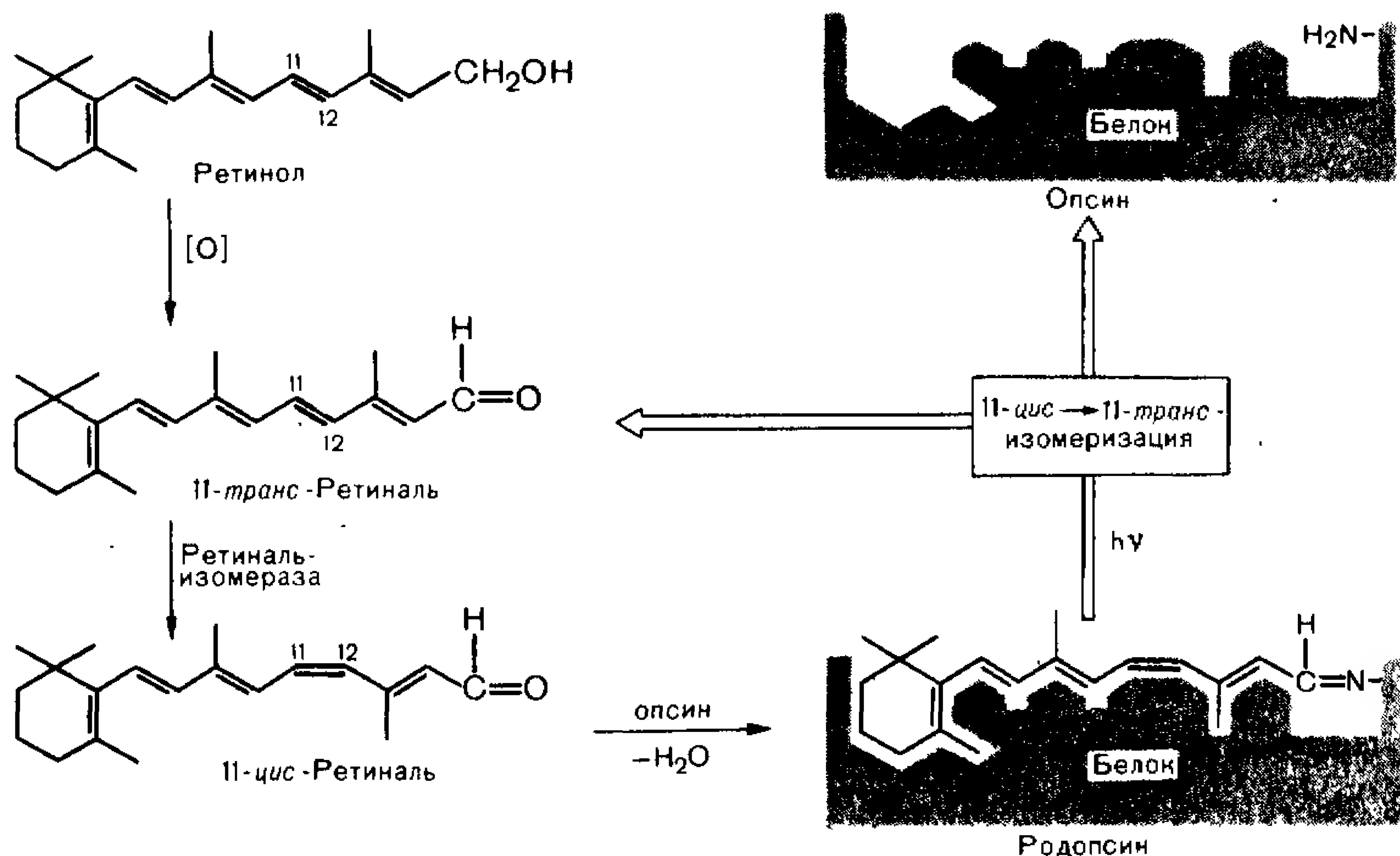
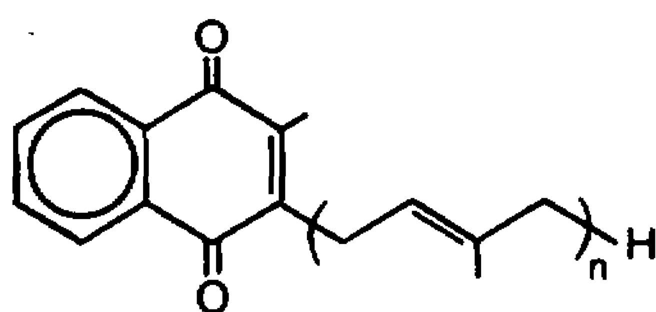


Рис. 14.5. Химические основы процесса зрительного восприятия.

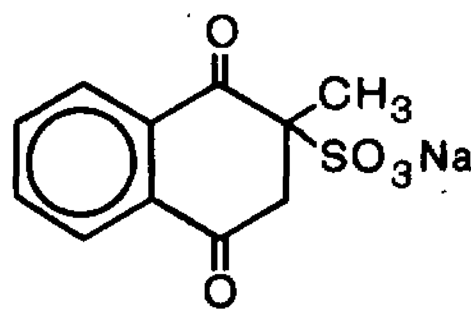
Антиокислительная функция токоферолов определяется их способностью связывать появляющиеся в клетках активные свободные радикалы (участники пероксидного окисления липидов) в относительно устойчивые и потому не способные к продолжению цепи феноксидные радикалы.

Витамины группы К необходимы для обеспечения нормальной свертываемости крови (антигеморрагический фактор). Они являются производными 1,4-нафтохинона и содержат изопреноидную боковую цепь.

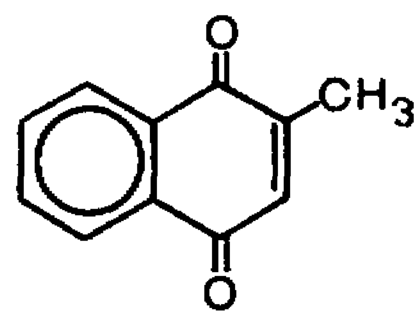
Существуют два семейства витаминов этой группы: ф и л л о х и н о н ы — витамины K_1, встречающиеся в растениях, и м е н а х и н о н ы — витамины K_2, имеющиеся у животных и бактерий.



Витамин K_2 (менахиноны n=4,5)



Викасол



2-Метил-1,4-нафтохинон (менадион)

Филлохиноны отличаются от менахинонов лишь наличием одной двойной связи в изопреновом фрагменте, ближайшем к кольцу. В лечебной практике применяется синтетический водорастворимый аналог витаминов группы К — 2,3-дигидро-2-метил-1,4-

нафтохинон-2-сульфонат натрия, в и к а с о л, повышающий способность крови к свертыванию.

Для проявления биологической активности витаминов данной группы важно наличие метильного заместителя во 2-м положении хинонового кольца. Об этом свидетельствует высокая К-витаминная активность 2-метил-1,4-нафтохинона — м е н а д и о н а. Возможно, в организме менадион претерпевает превращение в соединения с изопреноидной боковой цепью.

Близки по структуре витаминам групп Е и К у б и х и н о н ы (в переводе означает «вездесущие хиноны»). Они присутствуют в липидной фазе всех клеточных мембран и принимают участие в окислительно-восстановительных процессах, сопровождающихся переносом электронов. В приведенной ниже формуле убихинонов, которые называют также коферментом Q, число *n* варьирует от 6 до 10. С химической точки зрения эти соединения — производные 1,4-бензохинона, содержащие изопреноидную боковую цепь. Кроме того, в хиноновом кольце присутствуют метоксигруппы, а по соседству с изопреноидной группировкой (как в витаминах К) — метильная группа.

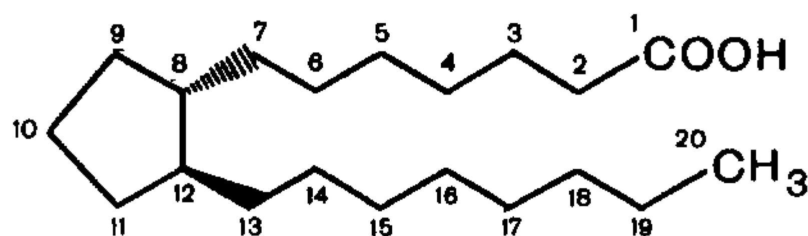
В организме убихиноны могут легко и обратимо восстанавливаться в гидрохиноны, что и определяет их участие в процессе переноса электронов.



Убихиноны (кофермент Q, n=6–10) Восстановленные убихиноны

Простагландины. Простагландины относятся к одному из наиболее интересных классов низкомолекулярных биорегуляторов. Они обладают чрезвычайно высокой биологической активностью и широким спектром действия. Единственным местом их образования первоначально считали предстательную железу (простату) — отсюда они и получили свое название. В настоящее время простагландины в малом количестве найдены в большинстве тканей млекопитающих.

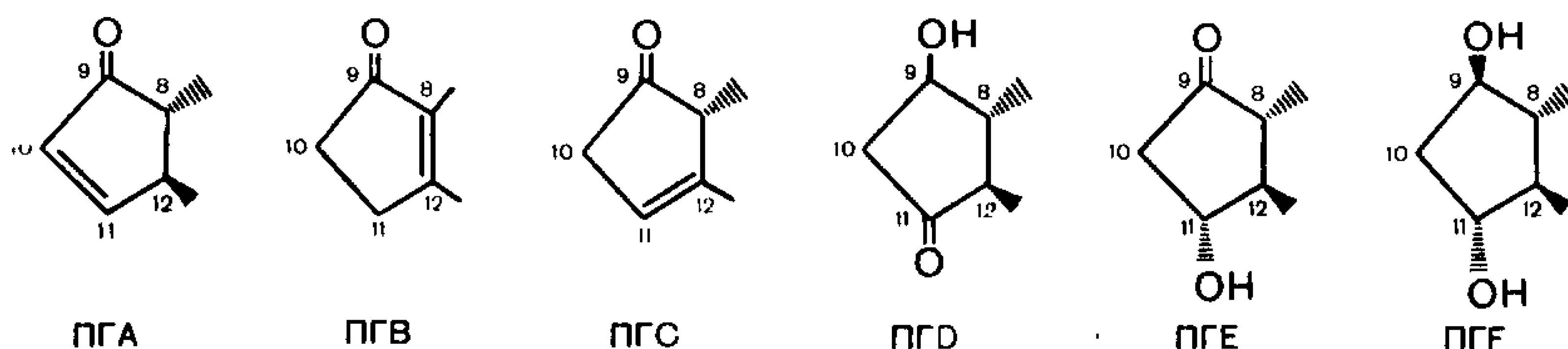
С химической точки зрения, простагландины — функционально замещенные жирные кислоты C_{20}, которые можно рассматривать как производные несуществующей в природе, но полученной синтетическим путем п р о с т а н о в о й к и с л о т ы.



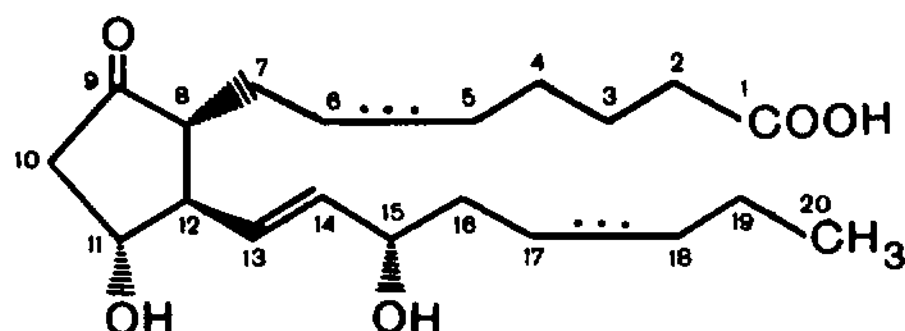
Простановая кислота

Скелет простановой кислоты в простагландинах включает одну, две или три двойные связи, одну или две гидроксильные группы, а также может содержать карбонильную группу.

В зависимости от природы и положения заместителей в циклопентановом кольце простагландины (ПГ) обозначают буквами A, B, C, D, E и F.



Каждая группа простагландинов далее по числу двойных связей в боковых цепях делится на три серии, как это показано ниже на примере простагландинов группы E.



ПГE_1 — одна двойная связь *транс*-конфигурации; ПГE_2 — дополнительно *цис*-С-5—С-6 двойная связь, т. е. всего две двойные связи; ПГE_3 — дополнительно к ПГE_2 *цис*-С-17—С-18 двойная связь, т. е. всего три двойные связи в боковой цепи.

Обозначения α или β после цифрового индекса в простагландинах типов D и F показывают ориентацию гидроксильной группы при С-9. Так, α указывает на *цис*-, а β на *транс*-конфигурации этой группы и углеродной цепи при С-8.

Стабильные природные простагландины относятся к типам E и F. На рис. 14.6 в упрощенном виде представлена схема превращений арахидоновой кислоты, в которой, помимо простагландинов, показано образование и других биологически активных соединений: простациклинов, веществ, предупреждающих образование тромбов и способствующих расширению сосудов; тромбоксанов, нестойких, но весьма активных веществ, образующихся в тромбоцитах и ответственных за инициирование сложного механизма, приводящего к формированию тромба; лейкотриенов, синтезируемых в лейкоцитах активаторов иммунных ответов.

Простагландины относятся к сильнодействующим биологически активным веществам. Например, их содержание в сперме человека (основном их источнике) составляет 10^{-6} М, а действие

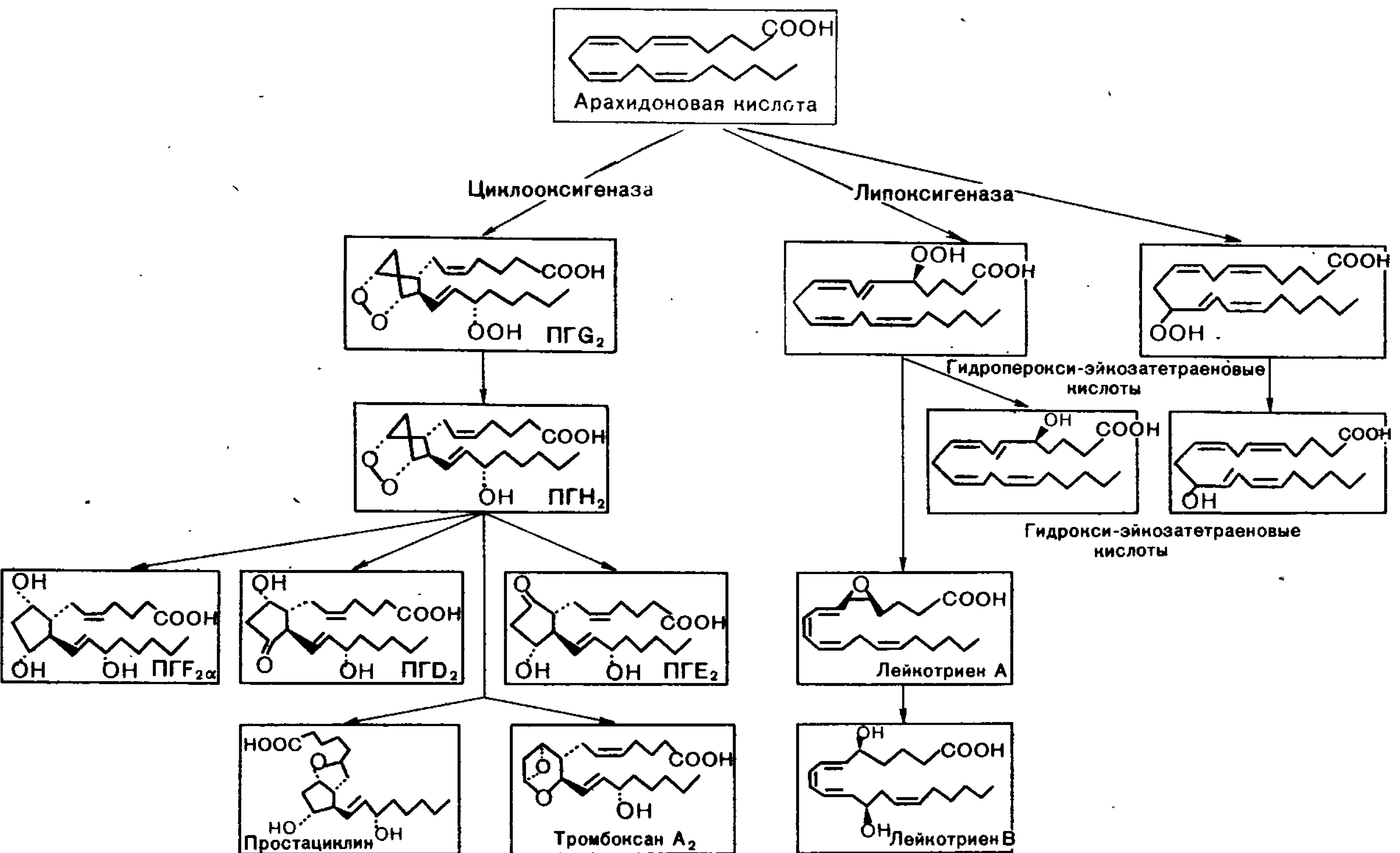


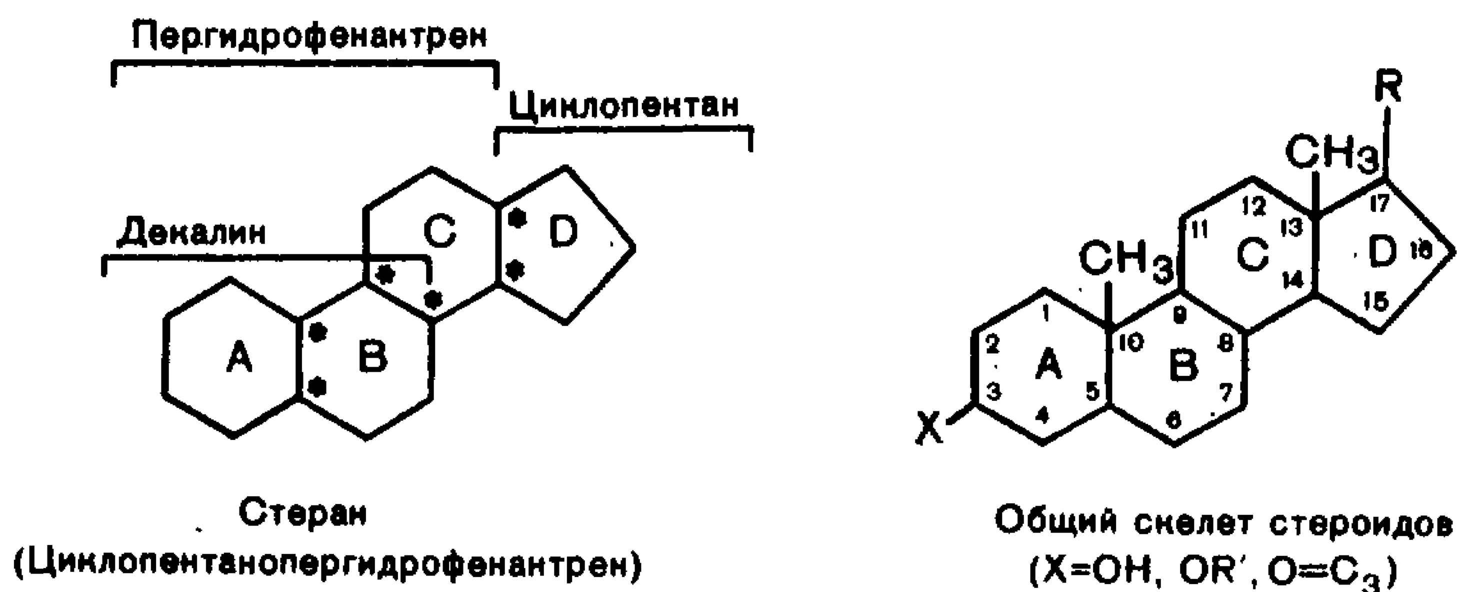
Рис. 14.6. Метаболизм арахидоновой кислоты (упрощенная схема).

на гладкую мышцу проявляется уже при концентрациях порядка 10^{-9} М. Простагландины обладают весьма широким спектром биологического действия. Они расширяют кровеносные сосуды, ингибируют свертывание крови и выделение желудочного сока, стимулируют работу кишечника, легких и бронхов, активируют синтез гликогена в печени. Отмечается их влияние на процессы нервного возбуждения, половой цикл у женщин. Так как простагландины вызывают сокращение матки, они могут быть использованы для стимулирования родовой деятельности или предотвращения беременности.

14.2.3. Стероиды

Стероиды широко распространены в природе и выполняют в организме разнообразные функции. К настоящему времени известно около 20 000 стероидов; более 100 из них применяется в медицине.

Стероиды имеют циклическое строение. В основе их структуры лежит скелет **стерана** (гонана, циклопентанопергидрофенантрена), состоящий их трех конденсированных циклогексановых колец (A, B и C) в нелинейном сочленении и циклопентанового кольца (D). Общая структура стероидов и принятая нумерация атомов в стеране приведены ниже.



Стеран (Циклопентанопергидрофенантрен)

Общий скелет стероидов ($X=OH$, OR', $O{=}C_3$)

Характерная особенность большинства природных стероидов — наличие кислородсодержащего заместителя у С-3, «ангулярных» метильных групп С-18 и С-19, а также алифатического заместителя R у С-17. По величине углеродной цепи этого заместителя стероиды делятся на группы, которые приведены в табл. 14.2.

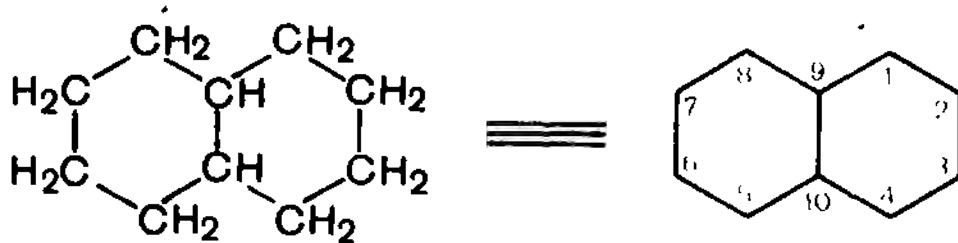
Основы стереохимии стероидов. Незамещенный стеран содержит 6 узловых асимметрических атомов углерода. Поэтому для него число стереоизомеров равно $2^6 = 64$. С введением заместителей к любым неузловым атомам число возможных стереоизомеров еще более возрастает. Однако благодаря высокой стереоселективности биосинтетических реакций в живой природе встречаются только некоторые из возможных стереоизомерных форм.

Таблица 14.2. **Классификация стероидов по величине углеводородного радикала R у С-17**

R	Число атомов углерода в радикале	Название углеводорода, составляющего основной скелет	Группа стероидов
H	0	Андростан	Мужские половые гормоны
H (С-19 отсутствует)	0	Эстран	Женские половые гормоны (эстрогены)
$—CH_2—CH_3$	2	Прегнан	Женские половые гормоны (гестагены) и гормоны коркового вещества надпочечников
$—CH(CH_3)—CH_2—CH_2—CH_3$	5	Холан	Желчные кислоты
$—CH(CH_3)—(CH_2)_3—CH(CH_3)—CH_3$	8	Холестан	Стерины

Сочленение колец А и В, В и С, С и D может быть *цис*- или *транс*-, как в *цис*- и *транс*-декалинах.

Декалин — бициклический насыщенный углеводород, получаемый при исчерпывающем гидрировании нафталина (см. 8.2).



Декалин

В зависимости от конфигурации атомов С-9 и С-10 декалин существует в виде двух стереоизомеров: *транс*-декалина, у которого атомы водорода у С-9 и С-10 находятся по разные стороны от воображаемой плоскости колец (рис. 14.7, а) и *цис*-декалина с расположением атомов водорода у этих атомов углерода по одну сторону плоскости (рис. 14.7, б). Стереоизомерные *транс*- и *цис*-декалины различаются по термодинамической стабильности. В *транс*-изомере содержатся три выгодные *анти*-бутановые конформации (одна из них показана на рис. 14.7, а). В *цис*-декалине вместо них имеются три *гош*-бутановые конформации (одна из которых приведена на рис. 14.7, б). По этой причине *цис*-декалин обладает большей энергией (на 11,5 кДж/моль), чем *транс*-декалин. Поэтому в структуре стероидов чаще встречается *транс*-сочлененная декалиновая система.

В природных стероидах кольца В и С всегда, а кольца С и D почти всегда *транс*-сочленены, в то время как кольца А и В могут

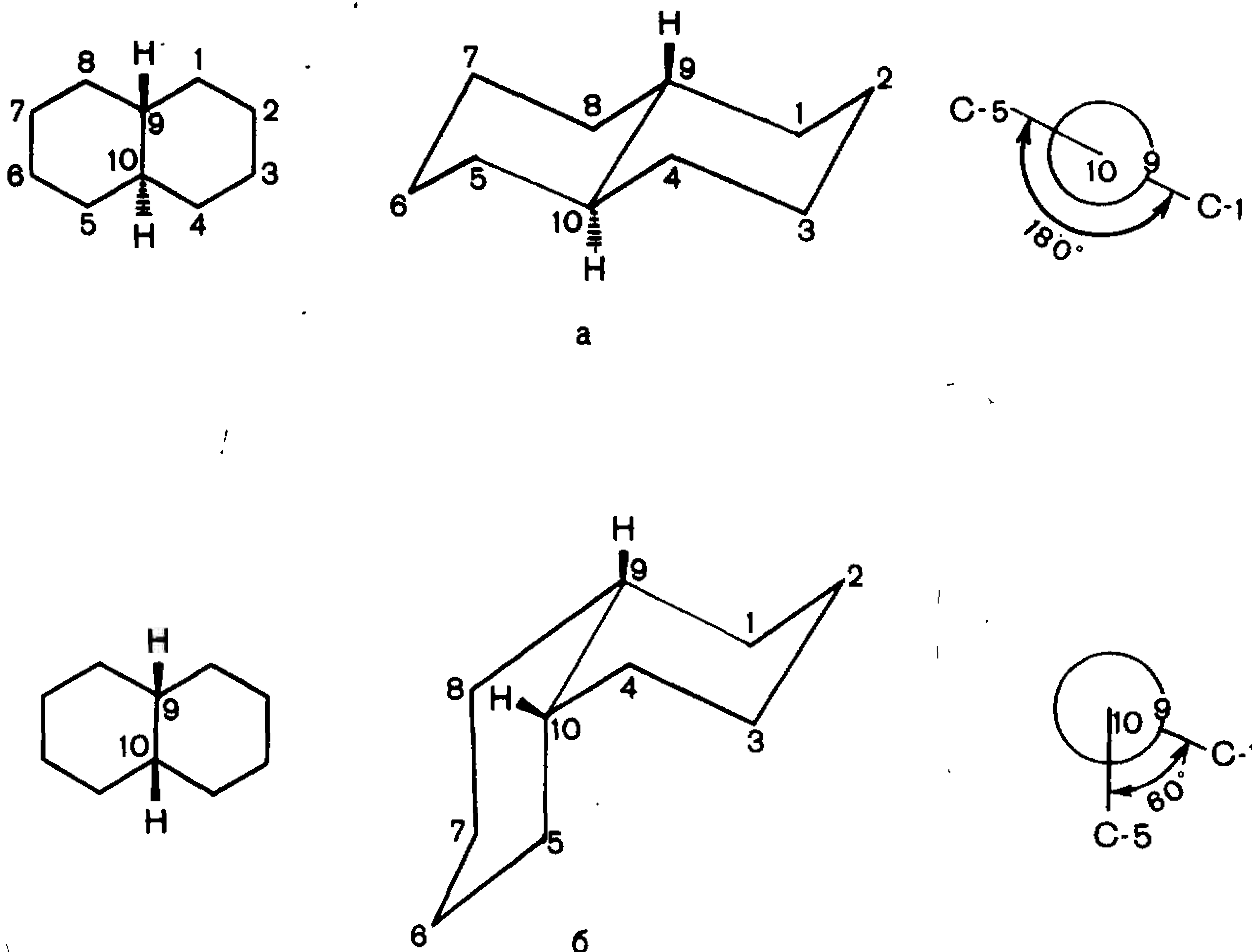
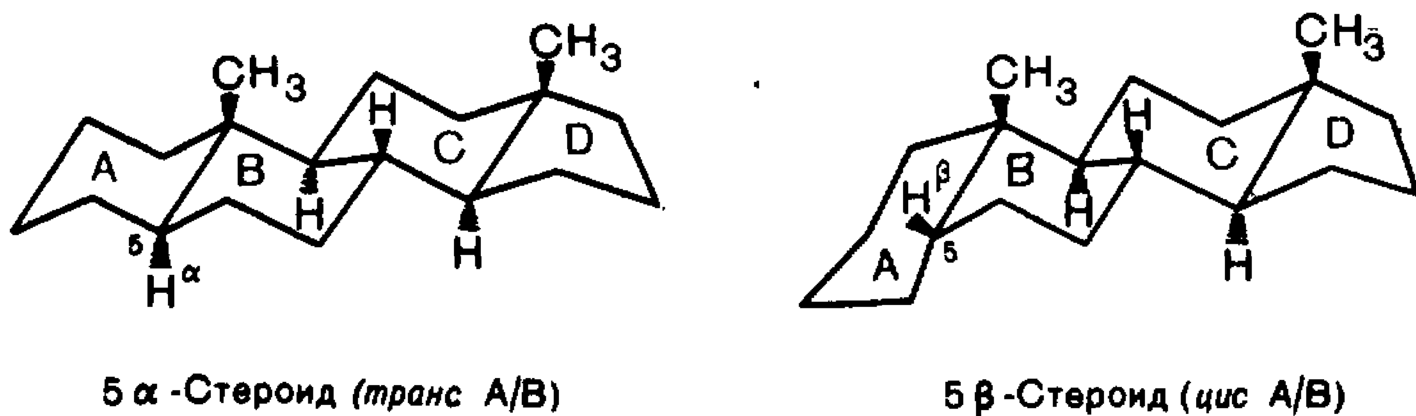


Рис. 14.7. Сочленение циклогексановых колец в декалине. Объяснение в тексте.

иметь как *транс-*, так и *цис-*сочленения. Все циклогексановые кольца находятся в конформации *кресла*.



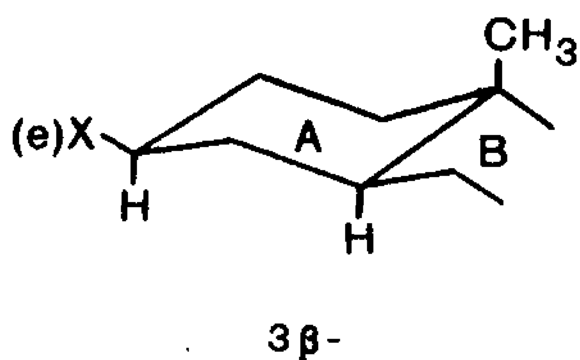
5α-Стероид (*транс* A/B) 5β-Стероид (*цис* A/B)

Положение атомов водорода и заместителей снизу или сверху от условной плоскости кольца обозначают буквами α и β соответственно (что напоминает обозначения в углеводах).

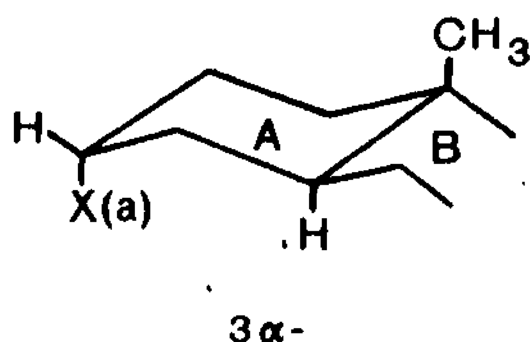
Стереохимия сочленения колец А и В указывается по ориентации атома водорода в 5-м положении: 5α-стероид имеет *транс-*, а 5β-стероид — *цис-*сочленение колец А и В.

Циклический скелет стероидов относительно жесткий и для него не характерны конформационные превращения, меняющие пространственное расположение заместителей. Следовательно,

конфигурация заместителя, α или β, однозначно определяет его конформацию. Например, в 5α-стероидах, т. е. при *транс*-сочленении колец A и B, 3β-заместитель занимает энергетически более выгодное экваториальное, а 3α-заместитель — аксиальное менее выгодное положение.



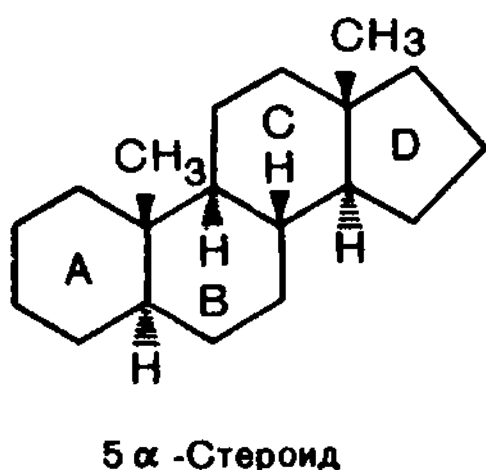
3β-



3α-

Стероиды играют важную роль в теоретической органической химии как модели, на которых можно проследить влияние стереохимических факторов на направление и скорость реакций.

При обычном написании формул стероидов циклический скелет принято изображать плоским. Заместители и атомы водорода в таком случае будут располагаться либо над плоскостью чертежа (β-конфигурация), либо под нею (α-конфигурация).



5α-Стероид

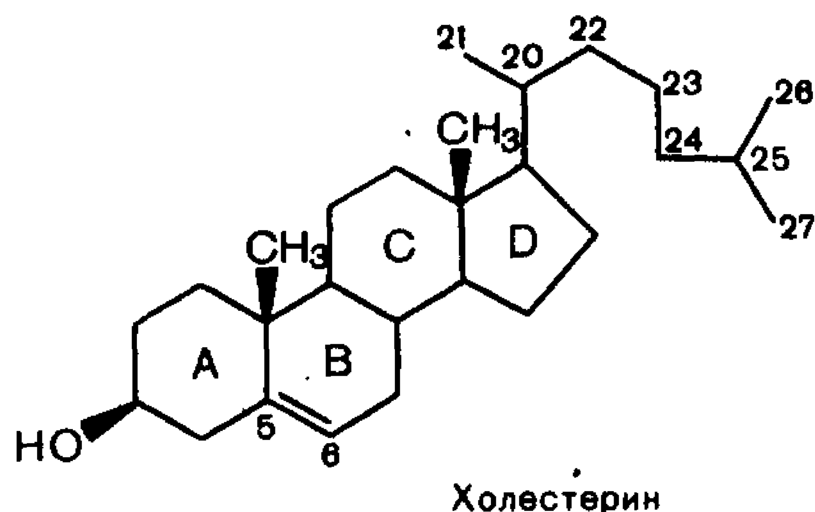


5β-Стероид

Стерины. Как правило, клетки очень богаты стеринами. В основе структуры стеринов лежит скелет углеводорода х о л е с т а н а, алифатический радикал R у C-17 которого включает 8 атомов углерода.

В качестве обязательного заместителя стерины содержат гидроксильную группу при C-3, т. е. являются вторичными спиртами (поэтому в их названии часто присутствует окончание **-ол**).

Примерами служат встречающиеся в животных клетках х о л е с т а н о л, относящийся к 5α-стероидам; х о л е с т е р и н, а также образующийся из холестерина в кишечнике и присутствующий поэтому в фекалиях к о п р о с т а н о л (5β-стероид). Гидроксильная группа во всех трех стероидах имеет β-конфигурацию.



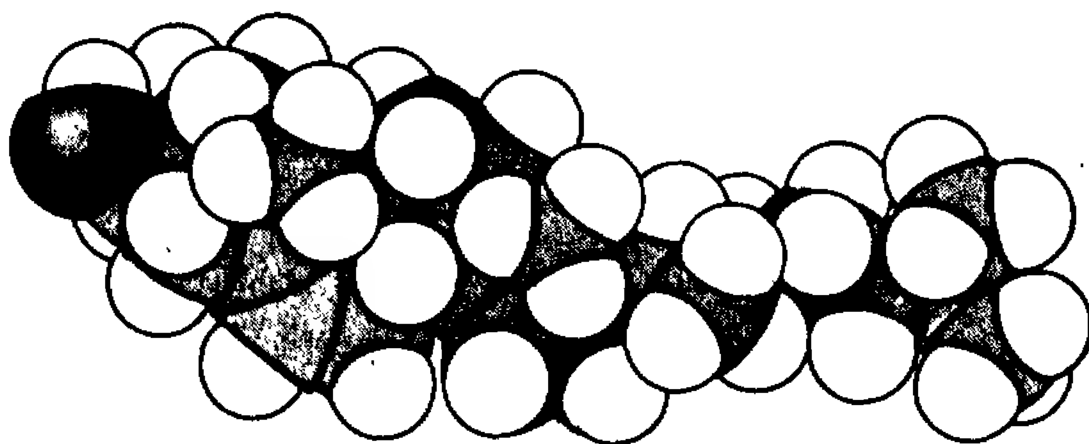
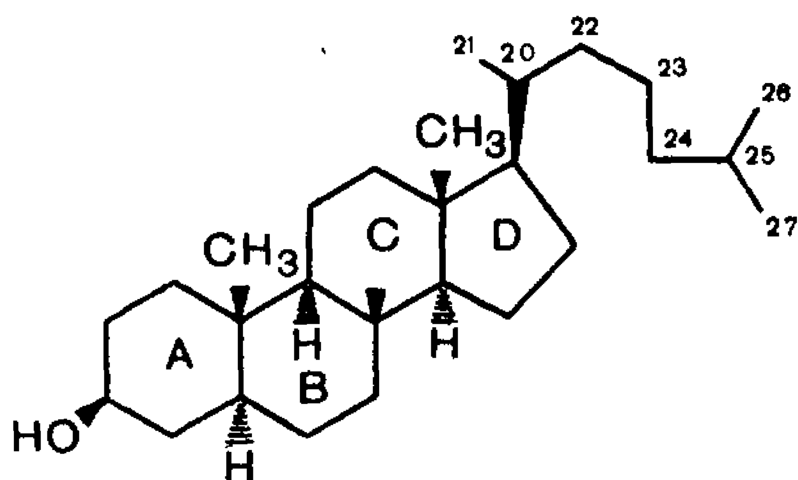
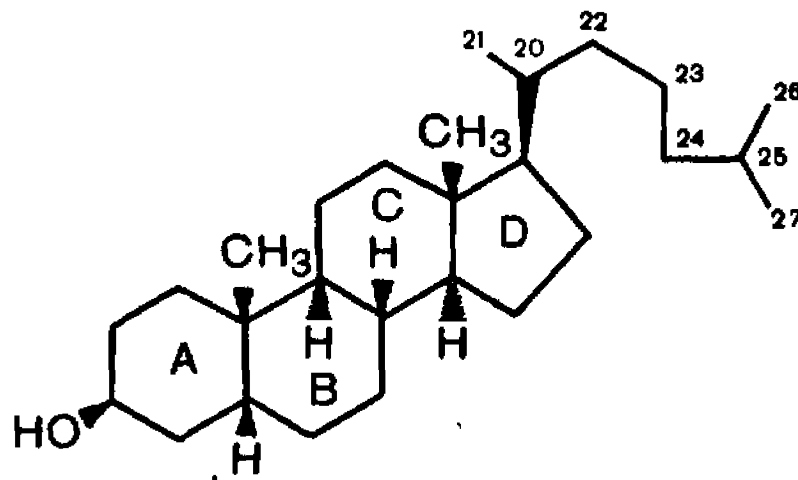


Рис. 14.8. Холестерин.

Стерины — предшественники желчных кислот и стероидных гормонов в организме.

Холестерин (холестерол, холестен-5-ол-3β) — наиболее распространенный представитель стеринов (рис. 14.8). Присутствует практически во всех животных липидах, крови и желчи. Особенностью его структуры является наличие двойной связи в кольце В между С-5 и С-6. Восстановление этой двойной связи приводит к двум стереоизомерам — холестанолу и копростанолу.



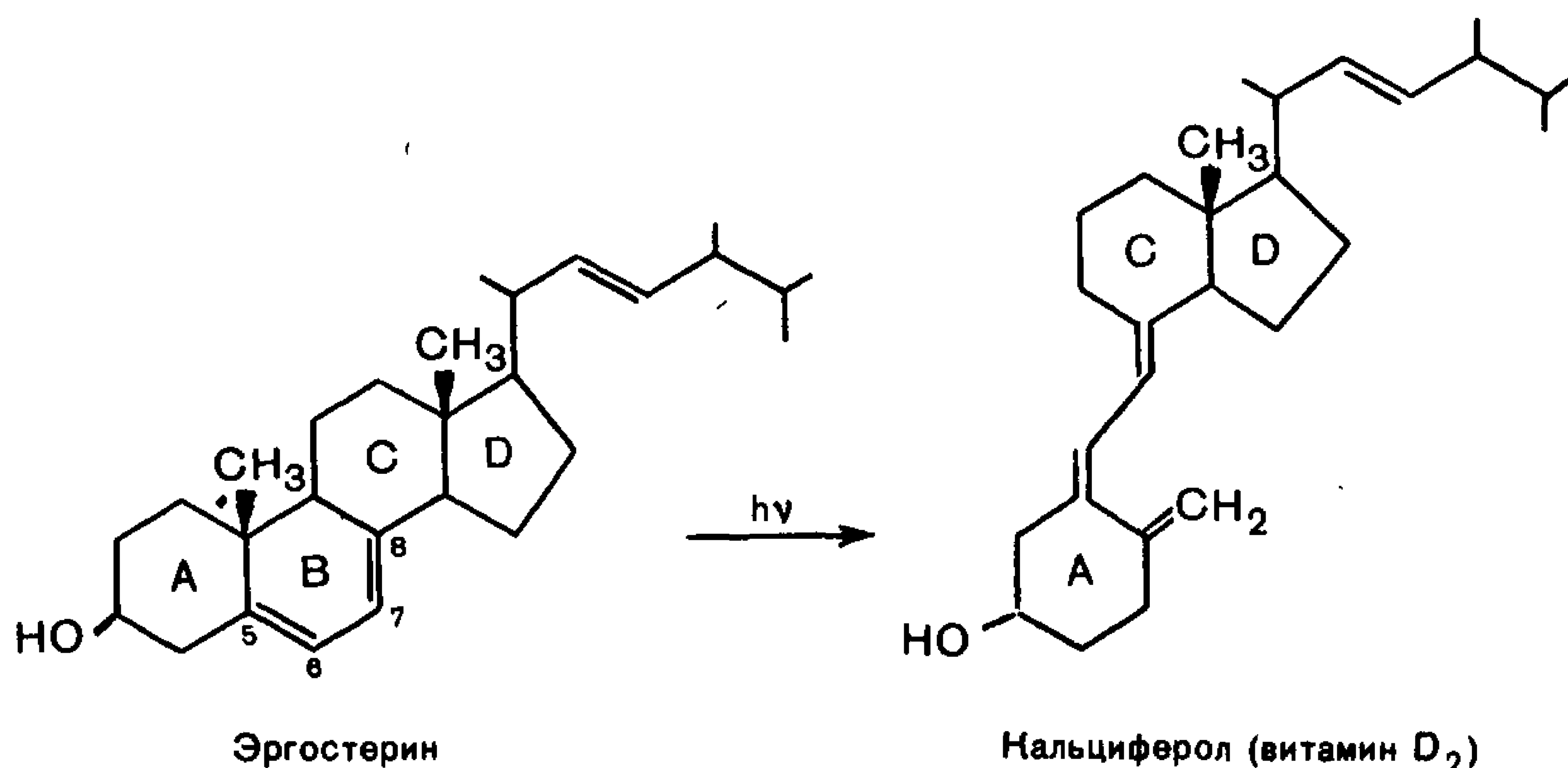


Очищенный холестерин — белое, кристаллическое, оптически активное вещество (т. пл. 150° С, $[\alpha]_D^{20}$ — 39°). В организме встречается как в свободном состоянии, так и в виде сложного эфира.

Из общего количества холестерина, содержащегося в организме (250 г при массе тела 65 кг), только около 20 % его поступает с пищей. Основное количество холестерина синтезируется в организме из уксусной кислоты. Нарушение обмена холестери-

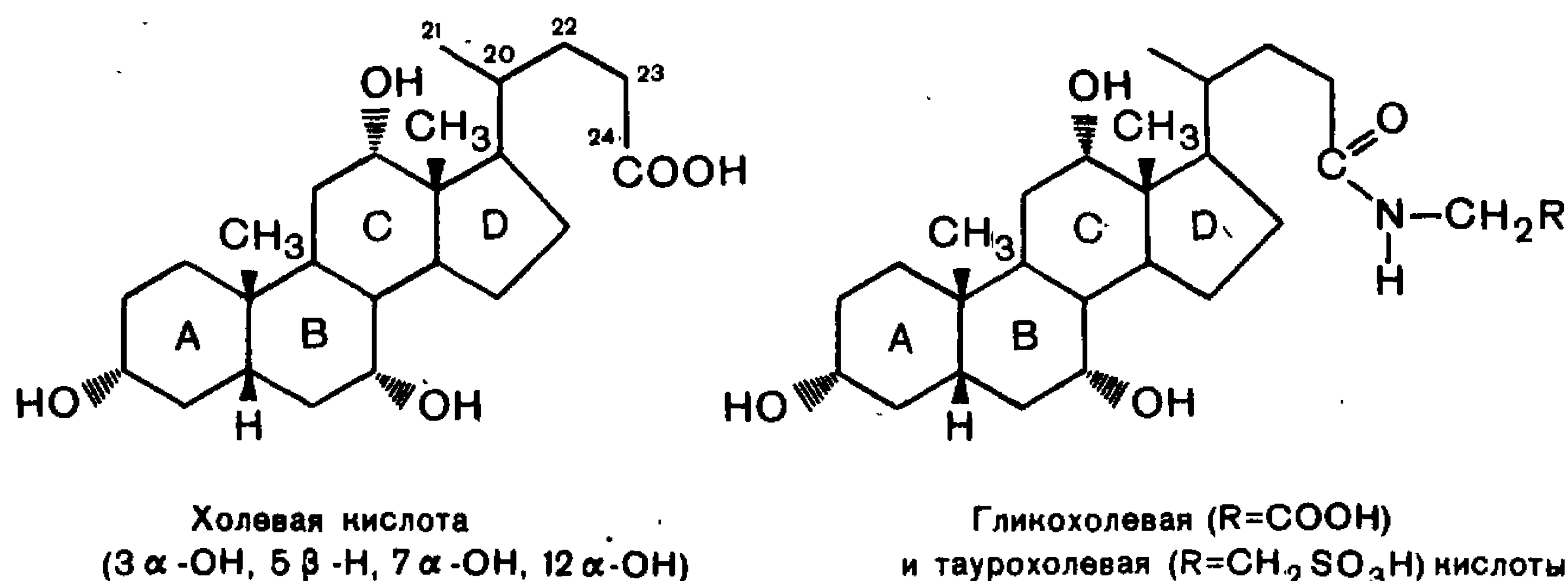
на приводит к его отложению на стенках артерий и, как следствию, уменьшению эластичности сосудов (атеросклерозу). Кроме того, он может накапливаться в виде желчных камней.

При облучении УФ-светом некоторых стеринов, например, встречающегося в бактериях э р г о с т е р и н а (эргостерола), происходит размыкание кольца В и образование продуктов, относящихся к витаминам группы D (антирахитические). Они содержатся в яичном желтке, молоке, сливочном масле и рыбьем жире.



Эргостерин Кальциферол (витамин D_2)

Желчные кислоты. В печени стерины, в частности холестерин, превращаются в желчные кислоты. Алифатическая боковая цепь у С-17 в желчных кислотах, производных углеводорода х о л а н а, состоит из 5 атомов углерода и включает концевую карбоксильную группу. Из желчи человека выделены четыре кислоты, которые получили название холевых кислот. Наиболее распространенная среди них — сама х о л е в а я к и с л о т а. Все гидроксильные группы в ней имеют α-расположение, а кольца А и В — *цис*-сочленение.



Холевая кислота (3α-OH, 5β-H, 7α-OH, 12α-OH)

Гликохолевая (R=COOH) и таурохолевая ($R=CH_2SO_3H$) кислоты

Другие холевые кислоты отличаются отсутствием одной или двух гидроксильных групп у С-7 и С-12. Желчные кислоты находятся в организме обычно в виде амидов по карбоксильной

группе (посредством пептидной связи к ним присоединены остатки глицина H_2NCH_2COOH или таурина $H_2NCH_2CH_2SO_3H$). Натриевые и калиевые соли этих соединений обладают поверхностно-активными свойствами. Эмульгируя жиры пищи, они улучшают их усвоение, а также активируют фермент *липазу*, катализирующий гидролиз жиров.

Стероидные гормоны. Гормонами называют биологически активные вещества, образующиеся в результате деятельности желез внутренней секреции и принимающие участие в регуляции обмена веществ и физиологических функций в организме.

Гормоны — промежуточное звено между нервной системой и ферментами. Синтезированные в железах внутренней секреции гормоны переносятся током крови к органам-мишеням и там либо повышают каталитическую активность соответствующих ферментов, либо ускоряют их биосинтез. Классифицируют гормоны по месту их секретирования в кровь. В соответствии с этой «анатомической» классификацией различают гормоны щитовидной железы, надпочечников, половых желез и т. д. Согласно химической классификации все известные гормоны можно разделить на три группы.

1. Аминокислоты и продукты их превращений; в эту группу включают тироксин и родственные гормоны щитовидной железы, а также катехоламиновые гормоны — адреналин и норадреналин (см. 9.3.5).

2. Пептиды и белковые гормоны; они составляют наиболее представительную группу гормонов, в которую входят некоторые олигопептиды (вазопрессин; см. 11.2.2), простые белки (гормон роста соматотропин, инсулин; см. 11.2.2) и сложные белки — гликопротеины, в частности пролактин, стимулирующий развитие молочных желез.

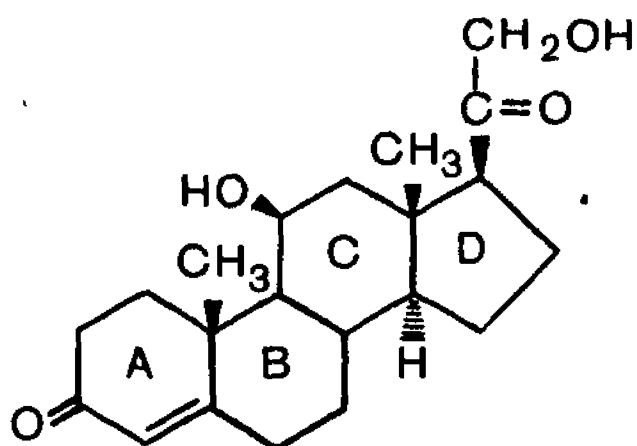
3. Производные стероидов; к ним относятся гормоны коркового вещества надпочечников, или кортикостероиды; мужские и женские половые гормоны.

В настоящем разделе рассмотрены только стероидные гормоны.

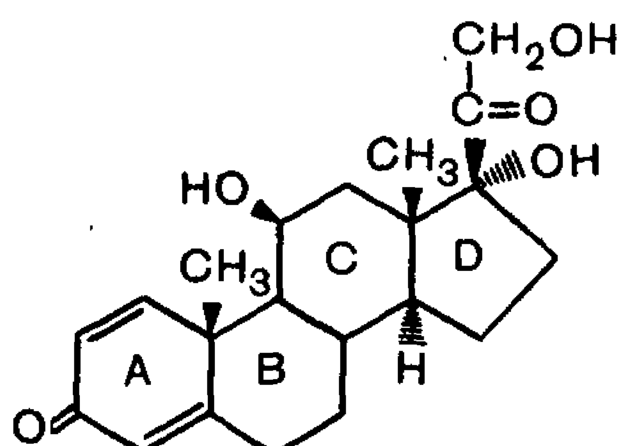
Кортикостероиды (всего их около 40) образуются в корковом веществе надпочечников и регулируют углеводный и солевой обмен. Их боковая цепь у С-17 включает два атома углерода в виде гидроксикетонной группировки. Примерами служат кортикостерон и преднизолон, важной структурной характеристикой которых является система α, β-ненасыщенного кетона в кольце А.

Кортикостерон действует как антагонист инсулина, повышая содержание глюкозы в крови. Преднизолон — синтетический кортикостероид, по действию превосходящий свои природные аналоги.

Используется для лечения ревматизма, бронхиальной астмы, воспалительных процессов кожи.



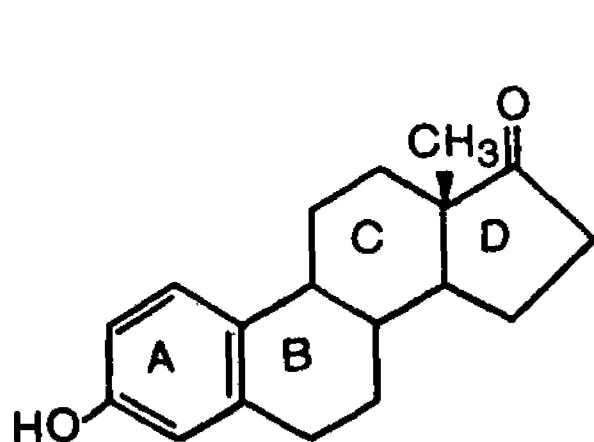
Кортикостерон



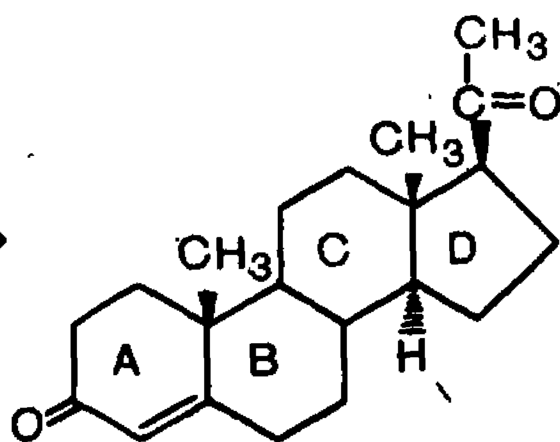
Преднизолон

П о л о в ы е   г о р м о н ы вырабатываются половыми органами и регулируют половые функции. К их числу относятся женские (гестагены и эстрогены) и мужские половые гормоны.

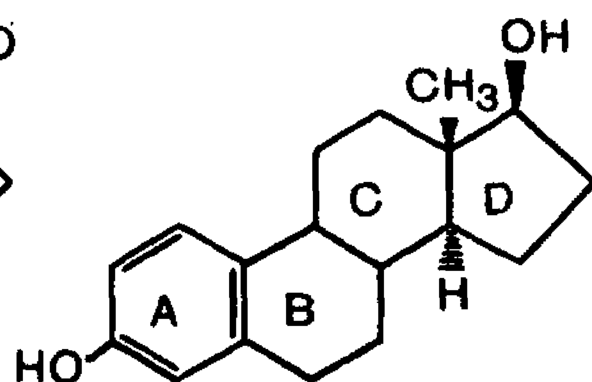
Гестагены, или гормоны беременности, образуются в желтом теле яичников. Они, как и кортикостероиды, являются производным п р е г н а н а. Наибольшей активностью среди них обладает п р о г е с т е р о н, боковая цепь которого представляет собой ацетильную группу.



Эстрон



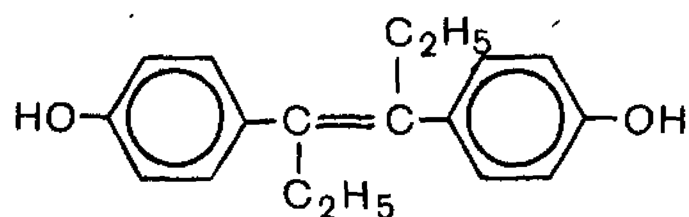
Прогестерон



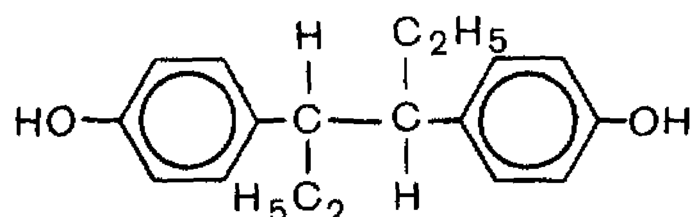
Эстрадиол

Эстрогены контролируют менструальный цикл у женщин. Наиболее важны э с т р о н и э с т р а д и о л, производные углеводорода э с т р а н а. Отличительный признак их структуры — наличие ароматического кольца А, а также отсутствие боковой цепи у С-17 и метильной группы у С-10. Эстрон — первый половой гормон, выделенный в чистом виде.

Широкий поиск синтетических эстрогенов привел к получению соединений, обладающих мощной эстрогенной активностью. К таким препаратам относятся д и э т и л с т и л ь б э с т р о л и продукт его гидрирования с и н э с т р о л.

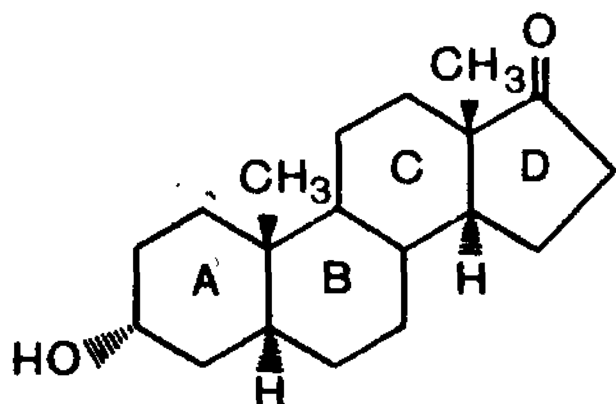


Диэтилстильбэстрол
(*транс*-3,4-ди-(*п*-гидроксифенил)-гексен-3)

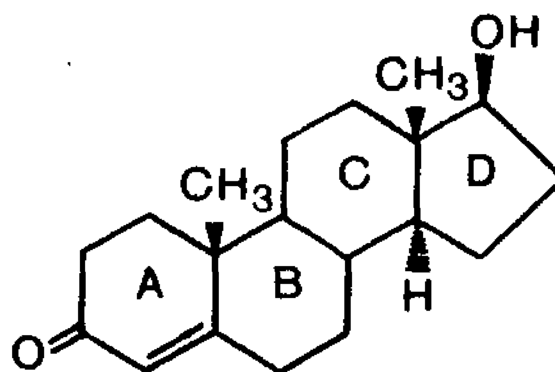


Синестрол
(*мезо*-3,4-ди-(*п*-гидроксифенил)-гексан)

Андрогены стимулируют развитие вторичных мужских половых признаков и выработку спермы. Главные мужские половые гормоны — андростерон и более активный тестостерон. В основе структуры лежит скелет углеводорода андростана. Боковая цепь при С-17 у этих кетостероидов, как и у эстрогенов, отсутствует, но сохраняются обе «ангулярные» метильные группы.



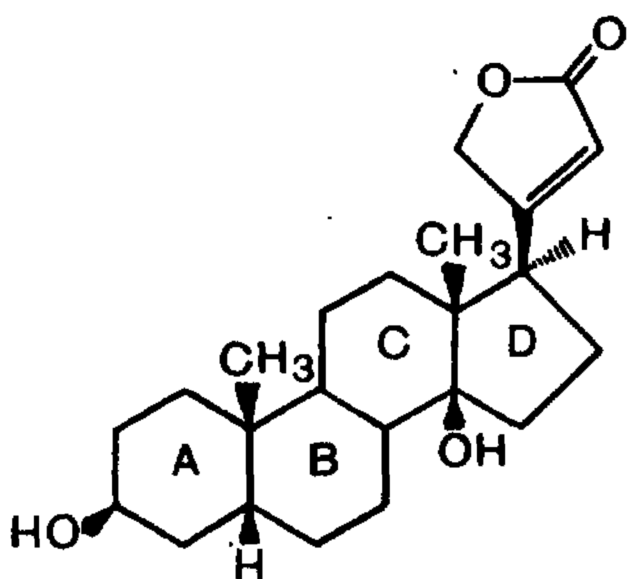
Андростерон



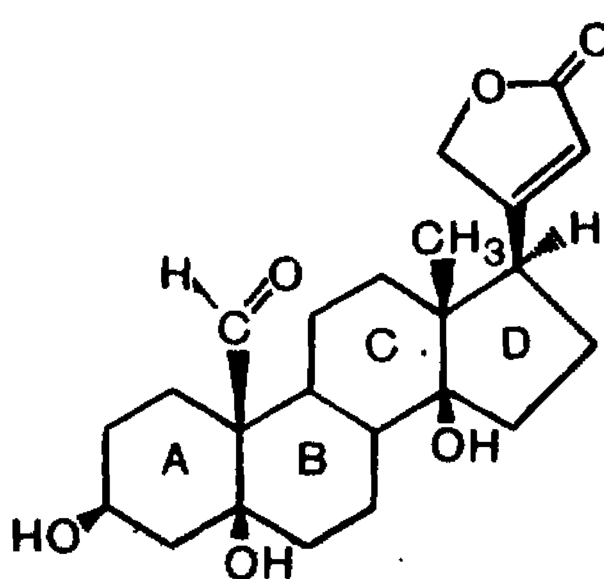
Тестостерон

Сердечные гликозиды. Сердечные гликозиды — соединения стероидного ряда, у которых стероидная часть молекулы играет роль агликона (в этом случае его называют генином) некоторых моно- или олигосахаридов. В небольших количествах они возбуждают сердечную деятельность и используются в кардиологии. В больших же дозах являются сердечными ядами. Выделяют эти соединения из различных видов наперстянки (дигиталиса), ландыша, горицвета и других растений.

К генинам сердечных гликозидов растительного происхождения относятся дигитоксигенин и строфантидин.



Дигитоксигенин

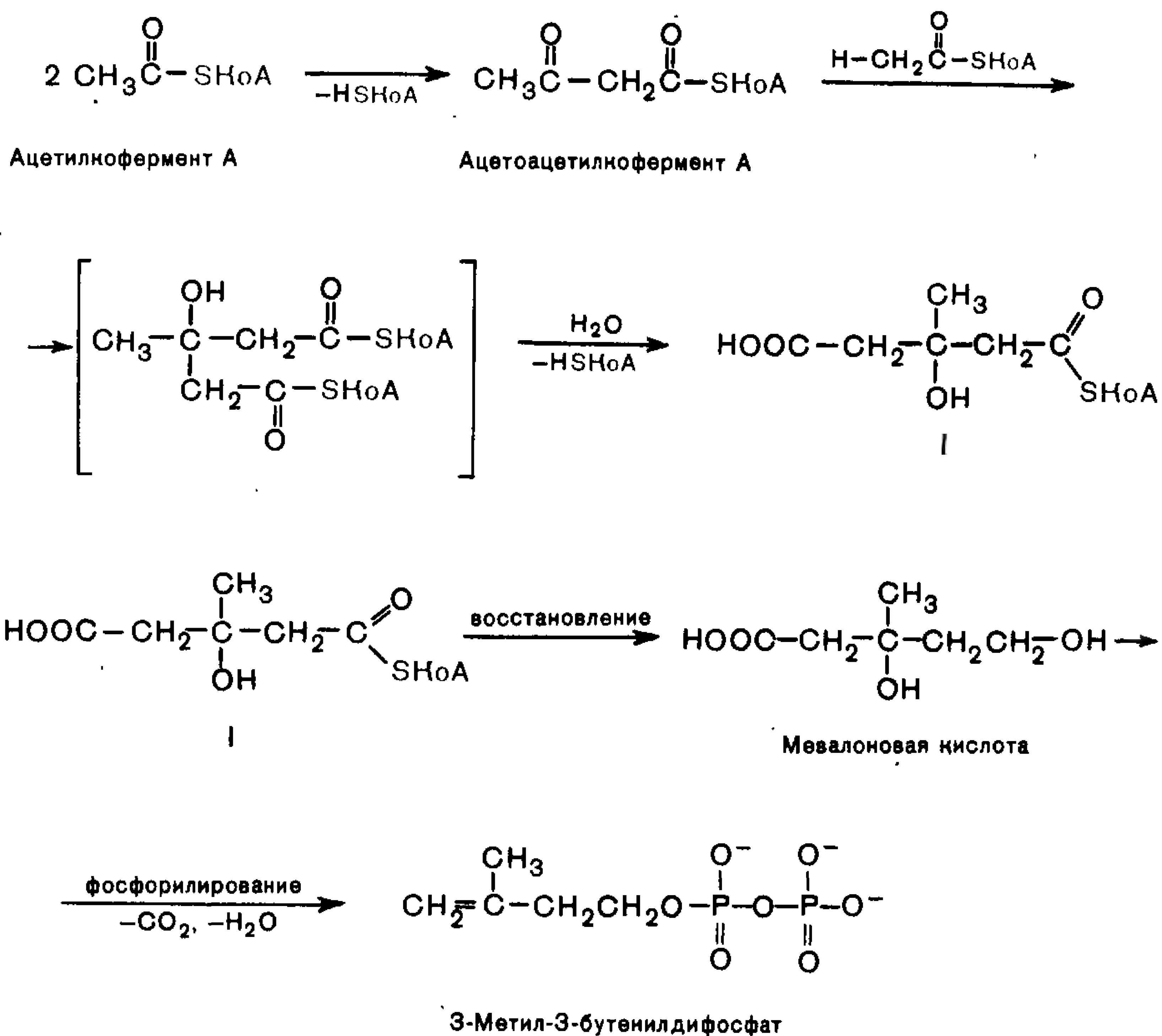


Строфантидин

Особенность их структуры — наличие ненасыщенного γ-лактонного кольца у С-17 и *цис*-сочленение колец С и D. Остатки углеводов (ими могут быть 2,6-дидезоксисахара; см. 12.1.4) присоединяются за счет гидроксильной группы у С-3 стероида. Связь между молекулой углевода и генином является β-гликозидной. Примером сердечного гликозида служит ланатозид А, выделяемый из наперстянки (рис. 14.9).

14.2.4. Биосинтез терпенов и стероидов

Родство терпенов и стероидов подтверждается возможностью их синтеза в живых организмах из единого предшественника — типичного изопреноида с к в а л е н а. В качестве исходного вещества используется уксусная кислота. В форме ацетилкофермента А она конденсируется сначала в ацетоацетилкофермент А, который далее по типу альдольной конденсации присоединяет по карбонильной группе новую молекулу ацетилкофермента А с образованием монотиоэфира 3-гидрокси-3-метилпентандиовой кислоты (I).



Ферментативное восстановление этой кислоты приводит к мевалоновой кислоте. Последняя с потерей CO_2 и H_2O фосфорилируется в 3-метил-3-бутенилдифосфат (II), служащий строительным блоком в синтезе изопреноидов.

3-Метил-3-бутенилдифосфат (II) находится в равновесии с изомерным 3-метил-2-бутенилдифосфатом (III), который может легко ионизироваться, образуя достаточно стабильные дифосфат-ион и катион аллильного типа (IV), и, таким образом, играть роль алкилирующего реагента.

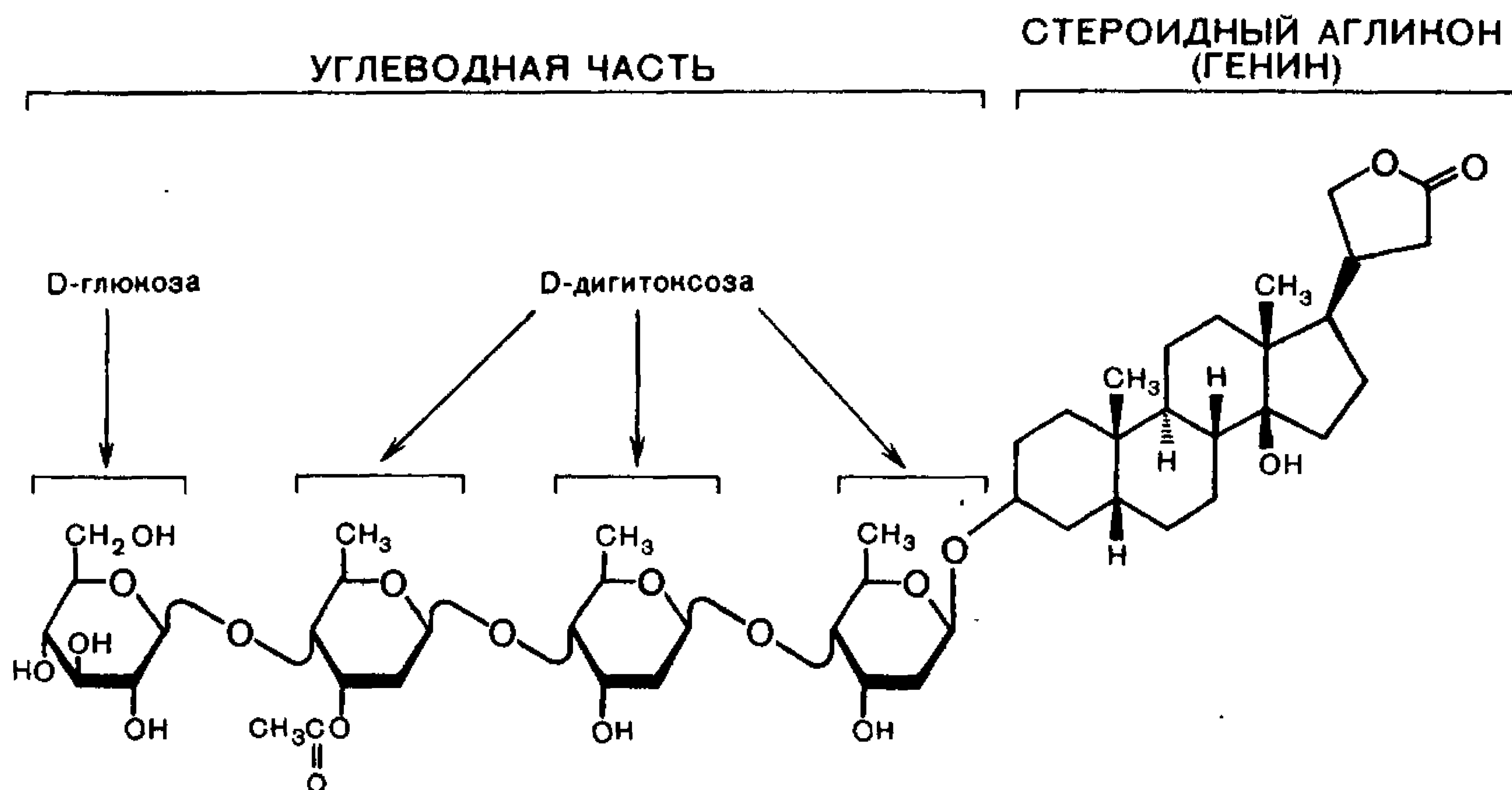
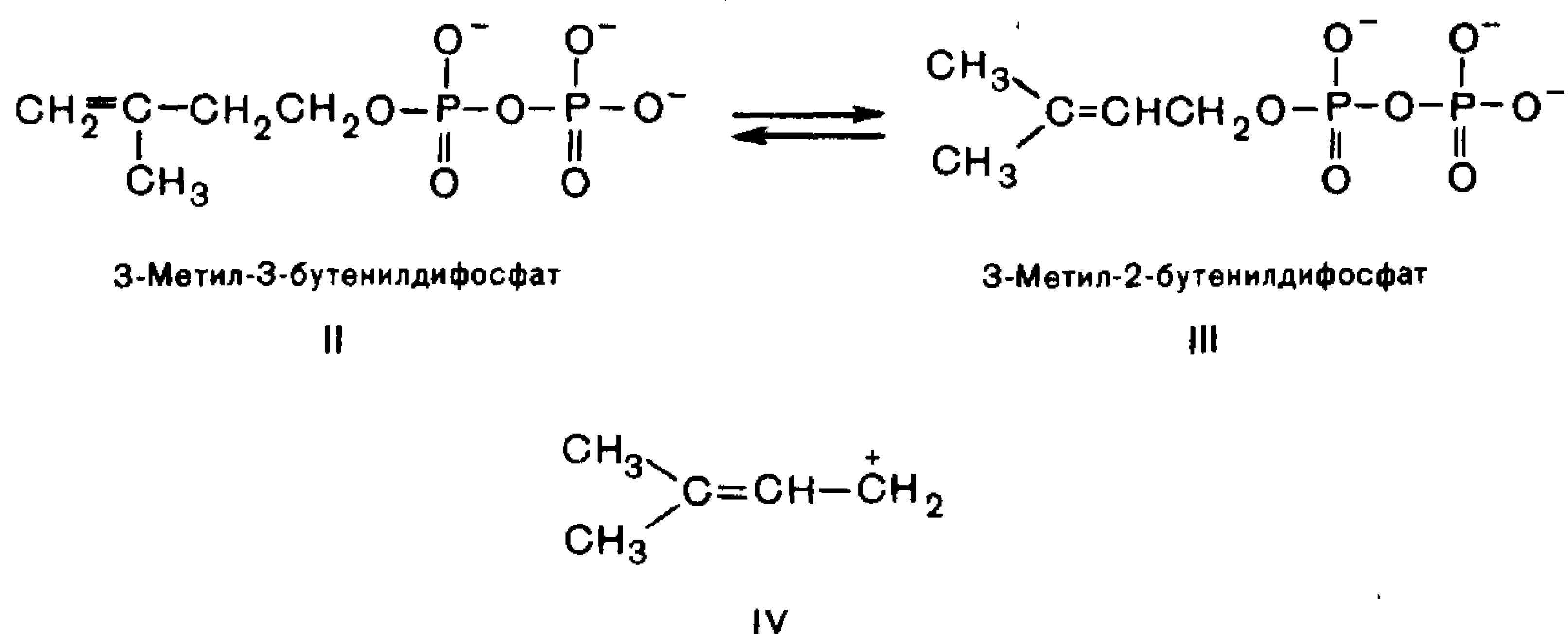
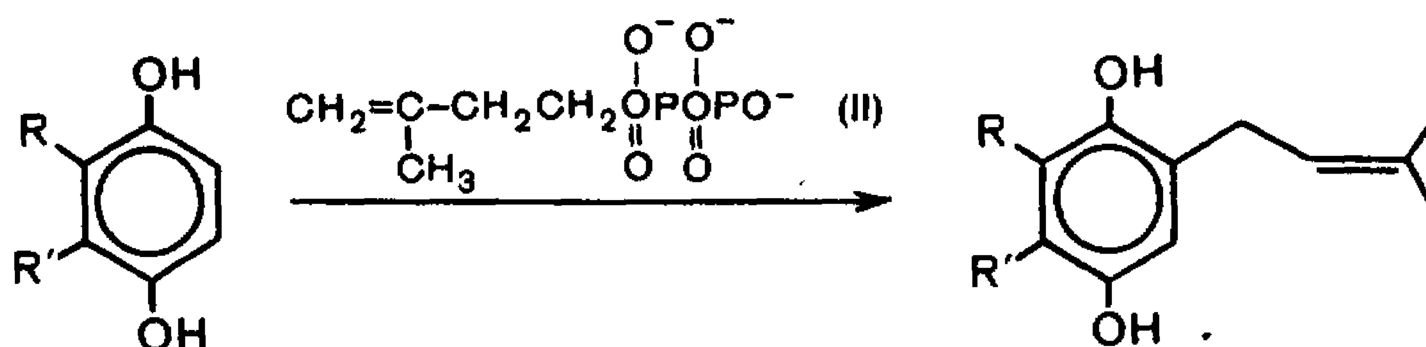


Рис. 14.9. Ланатозид А.



Этот реагент служит источником электрофила (IV) в живых организмах при алкилировании производных одно- и двухатомных фенолов по типу реакции Фриделя — Крафтса, которое приводит к образованию некоторых коферментов и жирорастворимых витаминов.



В биосинтезе терпенов и стероидов (рис. 14.10) последовательное алкилирование катионом (IV) 3-метил-3-бутенилдифосфата (II) ведет к монотерпену геранилдифосфату, сесквитерпенилдифосфату и далее к дитерпенилдифосфату. Последние два затем либо превращаются в соответствующие терпены, либо димеризуются в три- и тетратерпены. При этом из сесквитерпенилдифосфата образуется сквален, который и служит предшественником холестерина и, следовательно, остальных стероидов в организме.

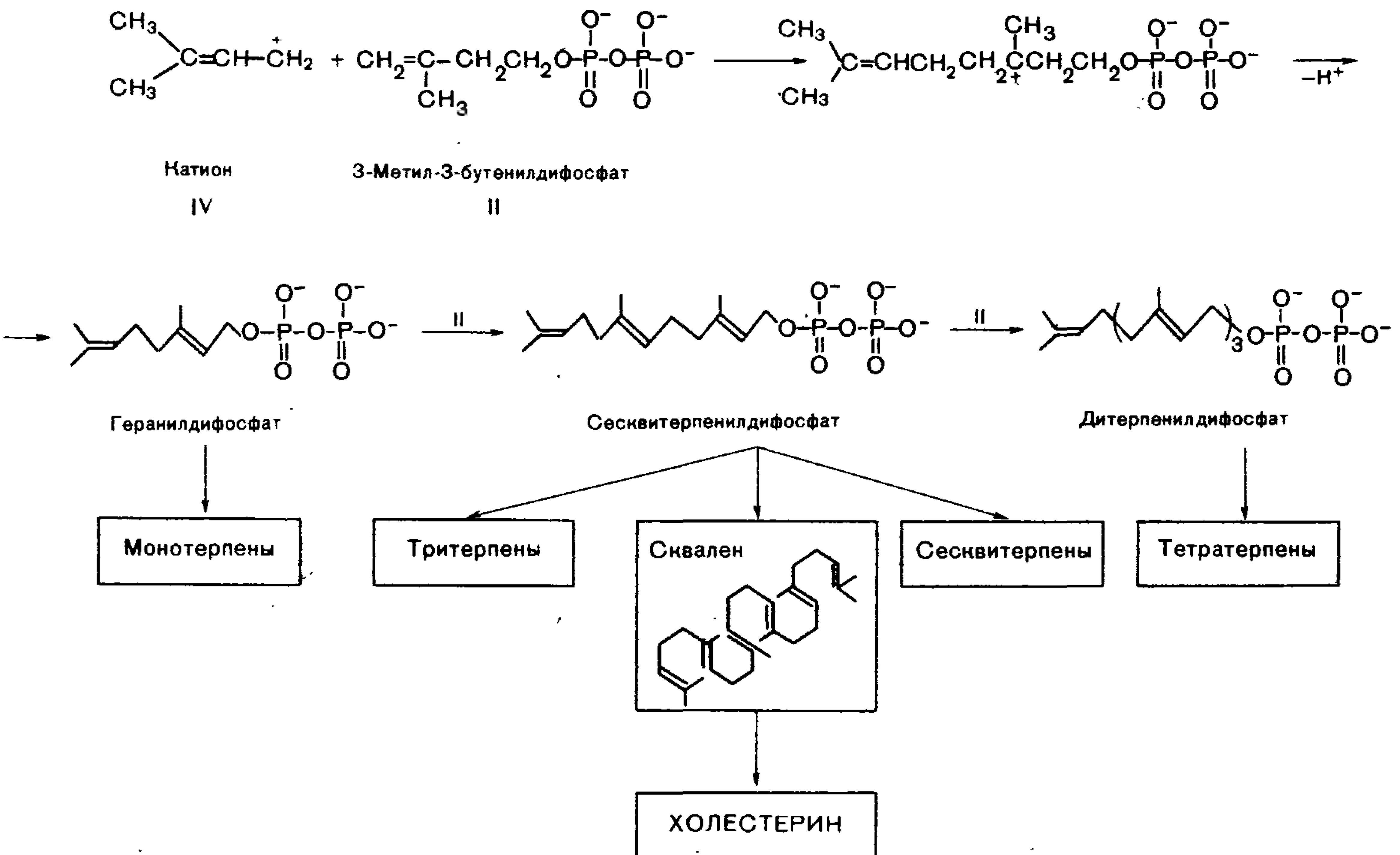


Рис. 14.10. Биосинтез терпенов и стероидов.

▲ Основные понятия и термины

Липиды
Липиды омыляемые
— простые
— воска
— жиры
— масла
— сложные
Спиртовые компоненты липидов
— глицерин
— 2-аминоэтанол (коламин)
— холин
— серин
— сфингозин
Фосфолипиды
Глицерофосфолипиды
— L-глицеро-3-фосфат
— фосфатидовые кислоты
— фосфатидилэтаноламины
— фосфатидилсерины
— фосфатидилхолины
Сфинголипиды
— сфингозин
— церамиды
— сфингомиелины
Гликолипиды
— цереброзиды
— ганглиозиды

Высшие жирные кислоты
— пальмитиновая
— стеариновая
— олеиновая
— линолевая
— линоленовая
— арахидоновая
Реакции омыляемых липидов
— гидролиз
— пероксидное окисление
— β-окисление жирных кислот
Липиды неомыляемые
Терпены
— терпеновые углеводороды
— терпеноиды
Каротиноиды
Простагландины
Жирорастворимые витамины
— ретинол
— токоферолы
— менахиноны
— убихиноны
Стероиды
— холестерин
— андрогены
— эстрогены

Глава 15

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Для выделения, очистки, анализа и идентификации органических соединений используются химические и физические методы. Конечным результатом данных исследований является установление структуры органических соединений.

Для выделения органических соединений из реакционной смеси или смеси природных продуктов и получения их в химически чистом состоянии используются традиционные методы[1] — экстракция, различные виды перегонки, перекристаллизация.

В современной органической химии большое значение имеют физические методы, которые особенно важны при исследовании структуры сложных органи-

[1] С этими методами подробнее можно ознакомиться в различных практических руководствах по органической химии.

ческих соединений. Физико-химические методы прочно вошли в практику лабораторных клинических исследований[1]. Наиболее широко используются хроматографические и спектральные методы.

15.1. ХРОМАТОГРАФИЯ

Среди методов разделения и очистки органических соединений ведущее место занимает хроматография — метод, впервые предложенный в начале века русским ученым М. С. Цветом.

Хроматографический метод основан на различном распределении веществ между подвижной (поток жидкости или газа) и неподвижной (твердой или жидкой) фазами.

В зависимости от характера фаз, с помощью которых производится разделение, различают газовую, газожидкостную и жидкостную хроматографию. По типу взаимодействия разделяемых веществ с фазами хроматография делится на адсорбционную, распределительную, ионообменную, гель-хроматографию и электрофорез.

Хроматографический процесс может осуществляться в колонках, тонком слое и на бумаге.

Адсорбционная хроматография основана на различии в относительном сродстве компонентов разделяемой смеси к твердым адсорбентам (неподвижная фаза), в качестве которых используются порошкообразные вещества — оксид алюминия, силикагель, крахмал, цеолиты, активированный уголь и т. п. Наиболее распространены колоночный и тонкослойный варианты адсорбционной хроматографии.

В колонку, обычно представляющую собой заполненную адсорбентом стеклянную трубку, вносят раствор смеси веществ. При прохождении через колонку осуществляется разделение компонентов смеси. С помощью подаваемой в колонку подвижной фазы — растворителя, называемого *элюентом*, — адсорбированные вещества в виде зон перемещаются (вымываются) с различными скоростями (жидкостная адсорбционная хроматография). В результате из колонки выходят фракции (элюаты) разделенных веществ (рис. 15.1).

Хроматография в тонком слое (ТСХ) — один из наиболее быстрых способов разделения органических смесей. На тонкий слой сорбента на подложке (стеклянной или алюминиевой пластинке) в виде нескольких точек или зон наносят раствор разделяемых веществ. В хроматографической камере (рис. 15.2, а) при подъеме подвижной фазы по пластинке снизу вверх происходит разделение веществ. Бесцветные вещества обнаруживают путем обработки пластинки различными химическими реагентами, образующими при взаимодействии с ними окрашенные пятна. При использовании готовых пластинок «Силуфол» с люминесцентным индикатором ряд веществ (пятен) можно обнаружить при облучении УФ-светом. Положение пятна на хроматограмме характеризуется величиной R_f, являющейся отношением расстояния l, пройденного веществом к расстоянию L, пройденному растворителем (рис. 15.2, б).

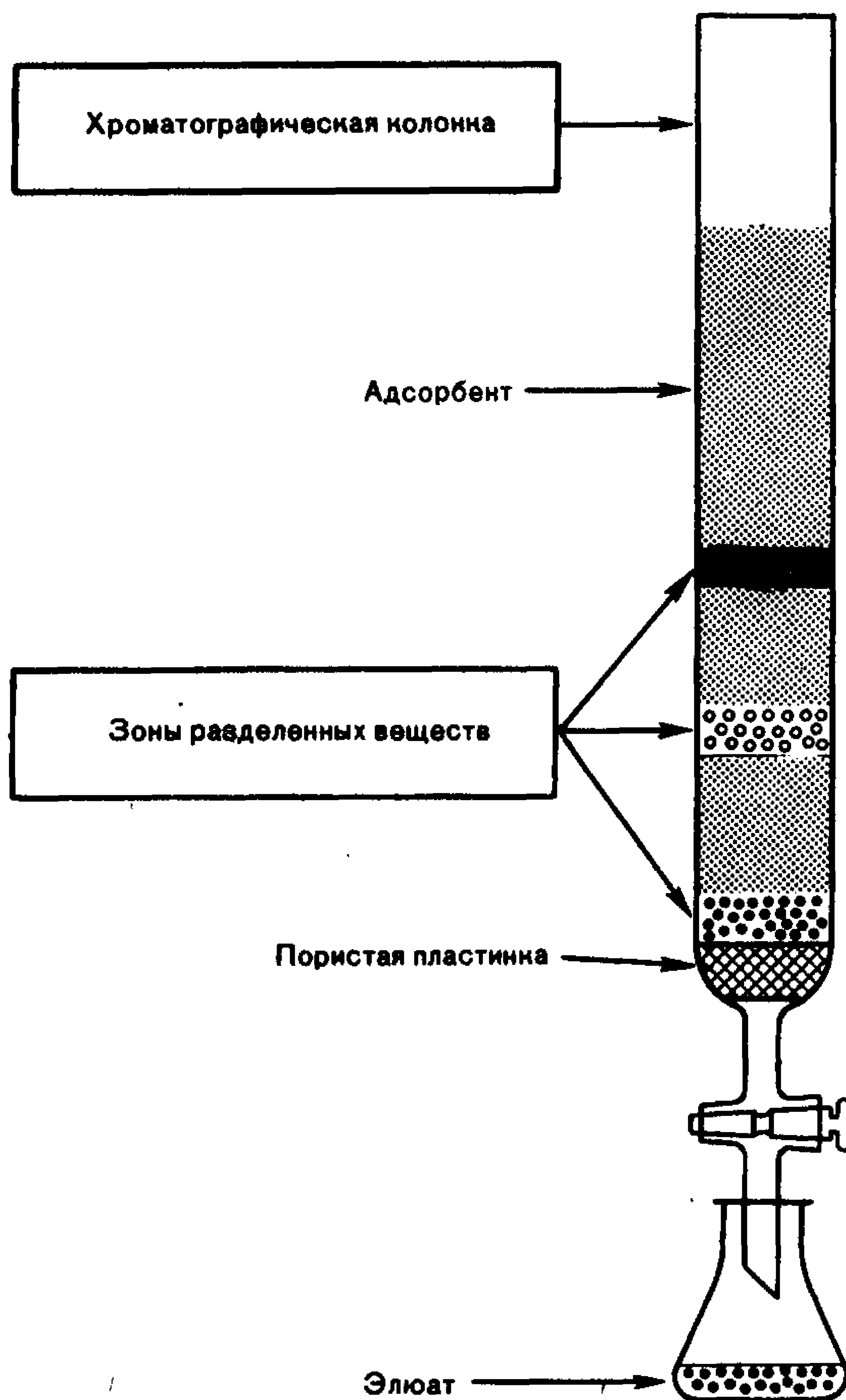
Распределительная хроматография основана на разделении веществ за счет различия в коэффициентах распределения между двумя или более несмешивающимися жидкими фазами или неподвижной жидкой и газовой фазами. Неподвижной фазой служит твердый носитель, пропитанный специальной жидкостью, подвижной — растворитель (жидкостная распределительная хроматография) или газ (газожидкостная хроматография, ГЖХ). Распределительная хроматография обычно осуществляется на бумаге или колонках.

В хроматографии на бумаге носителем неподвижной водной фазы служит специальная хроматографическая бумага. Как и в ТСХ, раствор смеси разделяемых веществ наносится на стартовую линию полоски бумаги, помещаемой в хроматографическую камеру. Подвижная фаза поднимается по бумаге вверх —

---

[1] Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник/Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

Рис. 15.1. Хроматография на колонке.



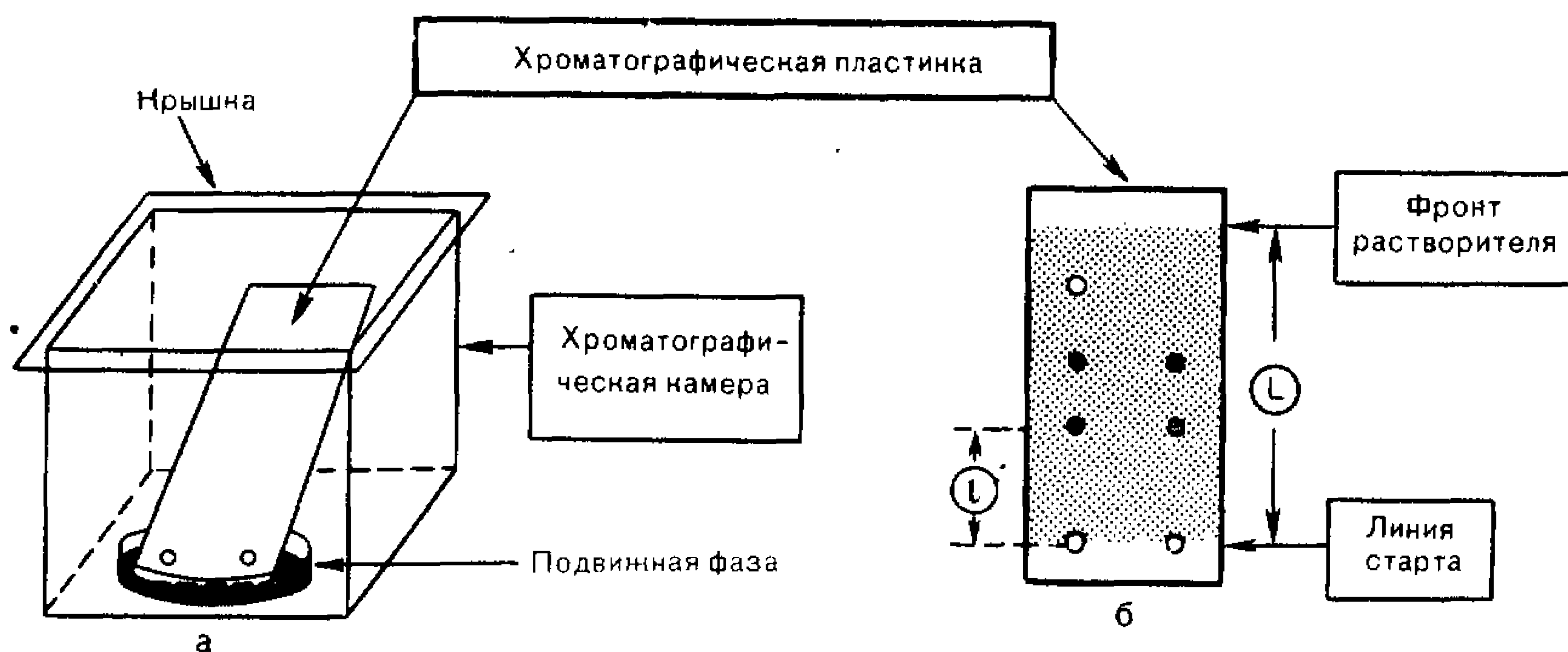


Рис. 15.2. Хроматография в тонком слое сорбента. Объяснение в тексте.

восходящая хроматография (рис. 15. 3, а) или стекает вниз — *нисходящая* хроматография (рис. 15. 3, б). При этом происходит распределение компонентов смеси между фазами. В зависимости от значения коэффициентов распределения вещества движутся с различной скоростью, разделяясь на бумаге на отдельные пятна, отличающиеся величиной R_f.

Впервые хроматография на бумаге была предложена для качественного и количественного определения аминокислот и пептидов, полученных при гидролизе белка. До настоящего времени этот способ пригоден для разделения природных веществ — углеводов, липидов, нуклеотидов и др.

Колоночная хроматография с применением жидкой подвижной фазы (как правило, смеси органических растворителей) широко используется в обычной лабораторной практике (жидкостная распределительная хроматография).

Высокоэффективное разделение веществ достигается при использовании газовой подвижной фазы. ГЖХ — универсальный метод разделения смесей разнообразных веществ, испаряющихся без разложения. Для увеличения летучести многие природные соединения превращают в производные: α-аминокислоты в метиловые или этиловые эфиры (см. 11.1.4), моносахариды в их триметилсилиловые эфиры (см. 12.1.5) и др.

ГЖХ осуществляют на приборах, называемых хроматографами. Разделенные вещества фиксируются в виде пиков на хроматограмме (рис. 15.4). Положение каждого пика определяется временем, в течение которого вещество проходит колонку до момента выхода (время удерживания), или объемом прошедшего газа-носителя (удерживаемый объем). Количественное определение компонентов в смеси может быть с высокой точностью осуществлено путем измерения относительных площадей соответствующих пиков.

Ионообменная хроматография включает обратимый обмен ионов, содержащихся в растворе разделяемой смеси, на ионы полимерных смол, называемых ионитами (катиониты, аниониты) и используемых в качестве неподвижной фазы. Катиониты — это вещества кислотного характера, содержащие карбоксильные и сульфогруппы, протоны которых обмениваются на катионы. Аниониты содержат в своем составе группы основного характера, например аминогруппы различной степени замещения.

В отличие от ранее рассмотренных видов хроматографии ионообменная хроматография основана на химическом взаимодействии активных групп неподвижной фазы с ионами разделяемых соединений. Она используется для разделения смесей белков и аминокислот, которые в водном растворе находятся в виде ионов (см. 11.1.3). Ионообменная хроматография положена в основу действия специальных приборов — автоматических аминокислотных анализаторов.

Гель-хроматография (гель-фильтрация, или ситовая хроматография) — метод разделения, очистки и анализа веществ, основанный на различии в размерах или массе молекул. В качестве стационарной фазы используют различные гели с трехмерной сетчатой структурой: декстраны (полисахариды), полиакриламиды, пористые силикагели, цеолиты и др. При разделении смеси небольшие молекулы диффундируют через поры набухшего в растворителе геля, а крупные молекулы проходят через пространство между частицами геля. При промывании геля растворителем в первую очередь перемещаются крупные молекулы, а затем уже мелкие, т. е. компоненты смеси элюируют в порядке уменьшения их молекулярной массы. Гель действует как молекулярное сито. Аппаратурная простота метода и мягкие условия разделения способствовали особенно широкому применению гель-хроматографии в биохимических исследованиях. Основное назначение гель-хроматографии — разделение высокомолекулярных веществ. С ее помощью выделены и очищены многие ферменты, пептидные гормоны, нуклеиновые кислоты.

Электрофорез представляет собой метод разделения смеси веществ под действием электрического тока. При этом в электрическом поле перемещаются заряженные молекулы, а растворитель остается неподвижным. Электрофорез применяется главным образом в области биополимеров — белков, глико- и липопротеинов, нуклеопротеинов, нуклеиновых кислот, среди которых первыми с помощью этого метода были разделены белки плазмы крови человека.

Хроматографические методы находятся в стадии развития и постоянного

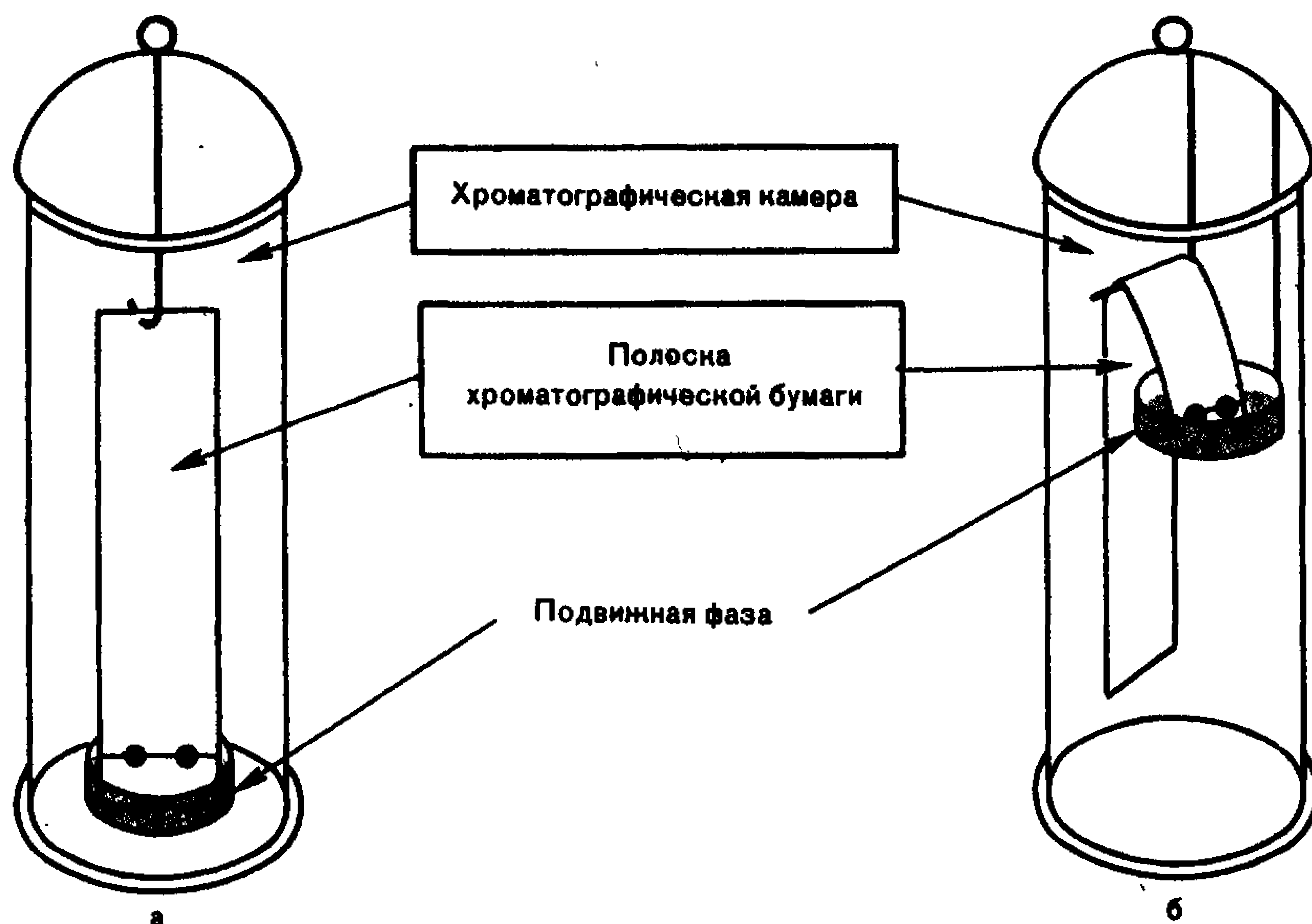


Рис. 15.3. Распределительная хроматография на бумаге. Объяснение в тексте.

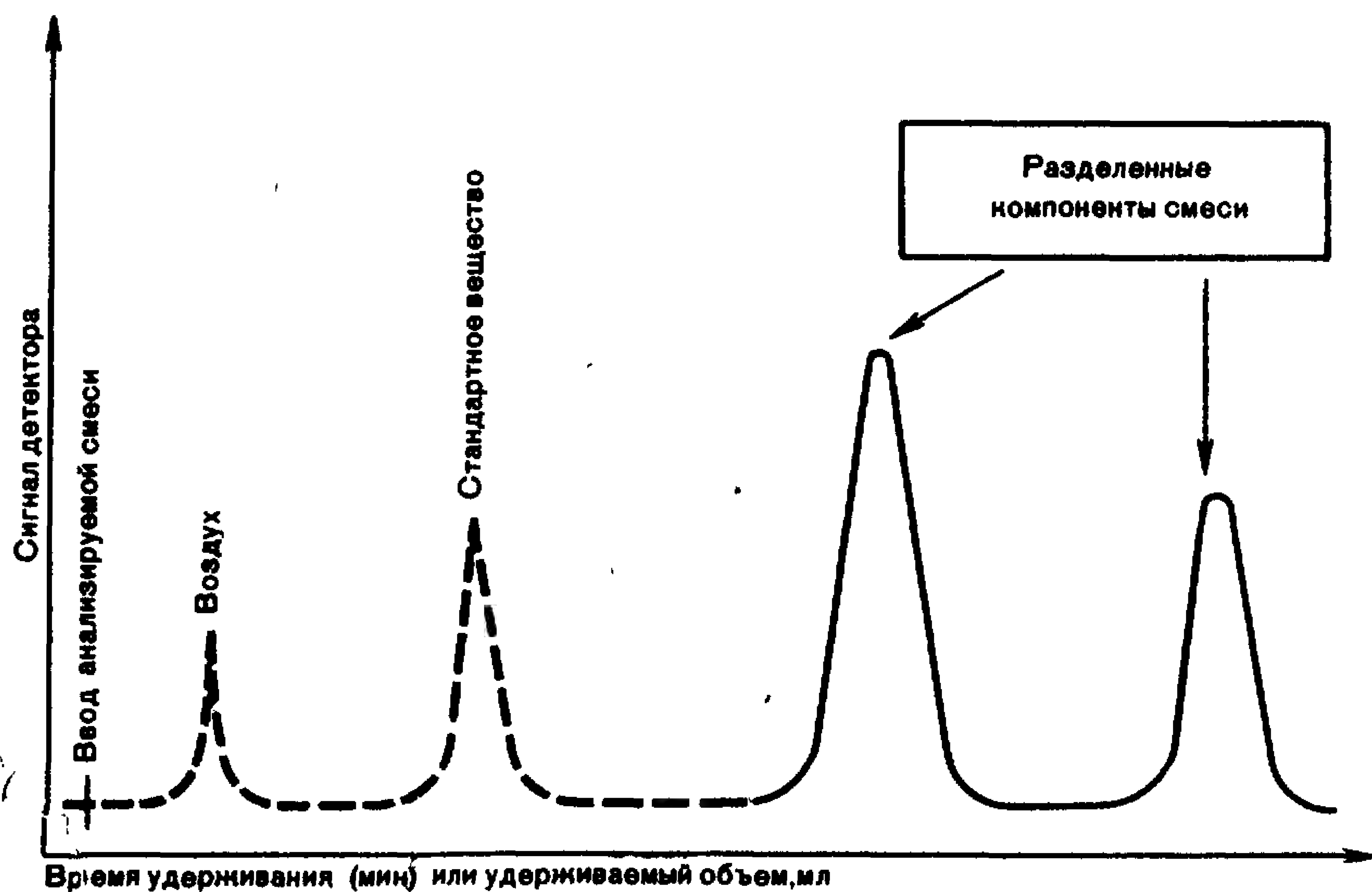


Рис. 15.4. Газожидкостная хроматография.

обновления, совершенствуется аппаратура для их проведения. Например, за счет применения высокого давления, колонок малого сечения и мелкодисперсных сорбентов жидкостная распределительная хроматография стала высокоскоростным процессом, осуществляемым с помощью современных жидкостных хроматографов. Появились разновидности хроматографических методов, базирующихся на новых принципах. Так, в биохимической практике для выделения белков — ферментов, иммуноглобулинов, рецепторных белков — используется аффинная хроматография, основанная на способности биологически активных соединений взаимодействовать лишь с определенными веществами смеси и образовывать с ними нековалентносвязанные комплексы, которые под действием элюирующего раствора могут диссоциировать. Теоретические основы рассмотренных хроматографических методов более подробно излагаются в курсе общей химии.

15.2. АНАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Выделенное и очищенное соединение идентифицируют путем сравнения его физических констант с аналогичными константами известных веществ. К таким константам относятся температуры плавления и кипения, плотность, показатель преломления, удельное вращение, хроматографические и спектральные характеристики. Одновременно они служат и для оценки степени чистоты соединения.

Для соединений, которые не удалось идентифицировать по физическим константам, определяют **молекулярную формулу**, показывающую количество различных атомов в молекуле. Для этого сначала проводят качественный и количественный анализы. С помощью качественных реакций устанавливают, какие элементы входят в состав анализируемого соединения. Затем по разработанным методикам определяют процентное содержание углерода, водорода, азота, серы, галогенов и других элементов. Обычно количество кислорода определяется косвенным образом по разности. В настоящее время в аналитическую практику внедрены автоматические анализаторы, на которых за несколько минут одновременно определяется процентное содержание углерода, водорода и азота.

На основании данных количественного анализа рассчитывается эмпирическая формула, которая показывает лишь соотношение атомов в молекуле. Для установления истинной молекулярной формулы необходимо кроме этого знать молекулярную массу соединения, которую определяют криоскопически (по понижению температуры замерзания), эбулиоскопически (по повышению температуры кипения), осмометрически (по изменению осмотического давления) или каким-либо другим методом. Современным экспресс-методом определения молекулярной массы является масс-спектрометрия (см. 15.3.5).

Для установления строения органических соединений используют некоторые химические методы. Например, с помощью качественных реакций обнаруживают функциональные группы и выясняют строение углеродного скелета. Так, **двойную связь** обнаруживают по реакциям обесцвечивания бромной воды (см. 5.2.1) и раствора перманганата калия (см. 8.1).

Присутствие в молекуле **фенольной** или **енольной гидроксильной группы** подтверждается цветной реакцией с раствором хлорида железа (III) (см. 6.2.1). Отличительной особенностью **альдегидной группы** служит способность восстанавливать аммиачный раствор гидроксида серебра (реактив Толленса) и щелочной раствор тартратного комплекса меди (II) (реактив Фелинга, см. 9.3.6).

Наличие в соединении функциональных групп определяют также путем получения производных, которые легче идентифицируются при сравнении их с известными соединениями. Например, для характеристики альдегидов и кетонов используют образование 2,4-динитрофенилгидразонов (см. 7.2).

В основе определения строения углеродного скелета соединения лежит расщепление углерод — углеродных связей с образованием в качестве осколков более легко идентифицируемых соединений. Чаще всего расщепление проводят путем окисления перманганатом, трикислородом (озоном), хромовой, азотной, иодной кислотами, пероксидом водорода. Однако использование химических методов связано с большой затратой времени и вещества.

15.3. СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Спектральные методы связаны с воздействием на вещество электромагнитного излучения. Важнейшими из них являются электронная (ультрафиолетовая, УФ), колебательная (инфракрасная, ИК) спектроскопия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Механизм взаимодействия электромагнитного излучения с веществом в разных областях электромагнитного спектра (табл. 15.1) различен, но в любом случае происходит **поглощение молекулой определенного количества энергии** (абсорбционная спектроскопия). При этом молекула переходит из одного энергетического состояния в другое.

В общем случае для получения с п е к т р а п о г л о щ е н и я образец вещества помещают между источником и приемником электромагнитного излучения. Приемник измеряет интенсивность прошедшего через образец излучения в сравнении с первоначальной интенсивностью при данной длине волны.

15.3.1. Электронная спектроскопия

Электронная спектроскопия, т. е. УФ-спектроскопия и спектроскопия в видимой области, применяется для идентификации и установления структуры соединений, анализа их смесей и кинетических исследований.

Возникновение электронного спектра связано с поглощением света органическими соединениями в ближней УФ (200—400 нм) и видимой (400—800 нм) областях спектра. Спектр поглощения записывается в виде зависимости интенсивности поглощения ε (или ее логарифма) от длины волны λ (рис. 15.5). Энергия света в УФ- и видимой областях настолько велика, что одновременно с перераспределением электронной плотности вызывает колебания и вращение атома. В результате их наложения в спектре вместо узких линий наблюдаются полосы поглощения, характеризующиеся интенсивностью ($\varepsilon_{макс}$) и длиной волны в точке максимума ($\lambda_{макс}$).

При поглощении света молекула переходит из основного в возбужденное состояние, что сопровождается перераспределением электронной плотности. Упрощенно это можно представить как перемещение электронов со связывающих σ- и π- и несвязывающих n-МО на разрыхляющие σ^*- и π^*-*МО*.

Возможны четыре типа электронных переходов: $\sigma \to \sigma^*$, $n \to \sigma^*$, $n \to \pi^*$ и $\pi \to \pi^*$ (рис. 15.6). Электроны на несвязывающей *МО* не участвуют в образовании связей, поэтому соответствующих им разрыхляющих орбиталей не существует. Переход n-электрона при поглощении света может происходить на σ^*- и π^*-*МО*.

Поглощение света молекулой осуществляется и з б и р а т е л ь н о: поглощаются те кванты света, энергия которых равна разности энергий (ΔE) между орбиталями основного и возбужденного состояний (см. рис. 15.6). Чем меньше эта разность, тем больших длин волн поглощается свет. Наибольшая энергия требуется для осуществления $\sigma \to \sigma^*$ электронного перехода. Поэтому соединения, у которых имеются только σ-связи, например алканы и циклоалканы, не поглощают свет в рабочем интервале серийных УФ-спектрофотометров (200—800 нм). В связи с этим они могут использоваться в качестве растворителей при снятии УФ-спектров других соединений. Аналогичное применение находят насыщенные соединения, содержащие гетероатомы с неподеленными парами электронов (O, N, S, галогены). Хотя в их спектрах возможно проявление $n \to \sigma^*$ перехода, максимум поглощения в таких соединениях, как спирты, простые эфиры, хлоралканы все же не превышает 200 нм.

Способность поглощать свет представляет собой суммарное свойство всех связей молекулы в целом. Однако некоторые полосы поглощения в УФ-спектре можно отнести к электронным переходам в отдельных структурных фрагментах молекулы, называемых х р о м о ф о р а м и (табл. 15.2). К ним относятся многие функциональные группы, в которых атом с неподеленной парой электронов связан с соседним атомом кратной связью. В таких группах, кроме $\sigma \to \sigma^*$, возможные два электронных перехода: $\pi \to \pi^*$ и $n \to \pi^*$. Если $\pi \to \pi^*$ переход в изолированных хромофорах всегда находится в дальней УФ-области (<200 нм), то

Рис. 15.6 ...ход уже проявляется в ближней УФ-области и может быть использо-
...тических целях.

Таблица 15.1. **Области электромагнитного спектра**

Длина волны, λ	< 10^{-3} нм	10^{-3} нм – 10 нм	10 нм – 400 нм	400 нм – 800 нм	800 нм – 300 мкм	300 мкм – 300 мм	300 мм – 200 м	> 200 м
Спектральная область		Мягкое рентгеновское излучение	Ультрафиолетовая	Видимая	Инфракрасная	Микроволновая	Короткие радиоволны	
Причина поглощения излучения		Переходы внутренних электронов в атомах	Переходы валентных электронов		Колебательные переходы молекул	Вращательные переходы молекул	Спиновые переходы ядер и электронов	
Наблюдаемый спектр поглощения			Электронный спектр		ИК-спектр		ЯМР-спектр ЭПР-спектр	

В молекулах с сопряженными хромофорами (полиены, арены) увеличение делокализации π-электронов приводит к тому, что переход π-электронов будет происходить при облучении светом с меньшей энергией, чем в несопряженных системах.

Полосы поглощения, обусловленные $\pi \rightarrow \pi^*$ переходами в сопряженных системах, имеют бóльшую интенсивность ($\varepsilon \geqslant 10\,000$) и смещены в более длинноволновую часть спектра. Такое смещение называют батохромным сдвигом. Так, *транс*-β-каротин, в молекуле которого имеется открытая цепь из 11 сопряженных двойных связей, интенсивно поглощает свет в видимой области за счет $\pi \rightarrow \pi^*$ электронных переходов (см. рис. 15.5).

В электронной спектроскопии практически основными объектами являются соединения с сопряженными хромофорами, например, каротиноиды, ароматические соединения бензольного и гетероциклического рядов.

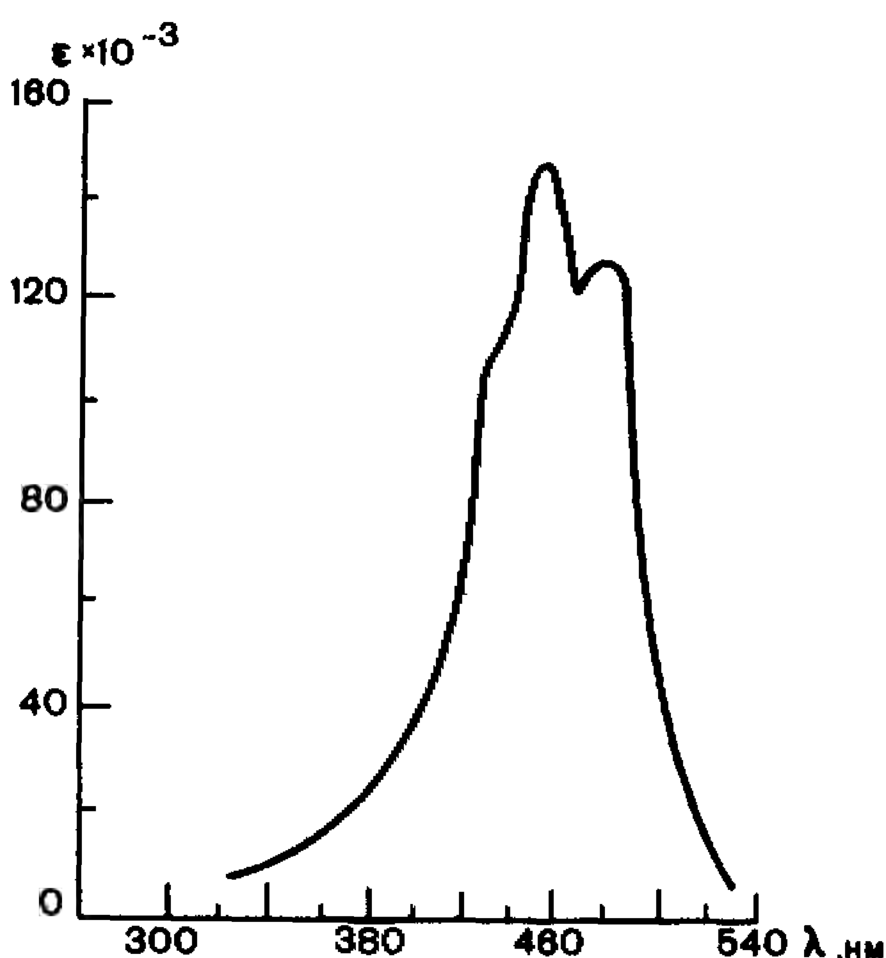


Рис. 15.5. Спектр поглощения *транс*-β-каротина.

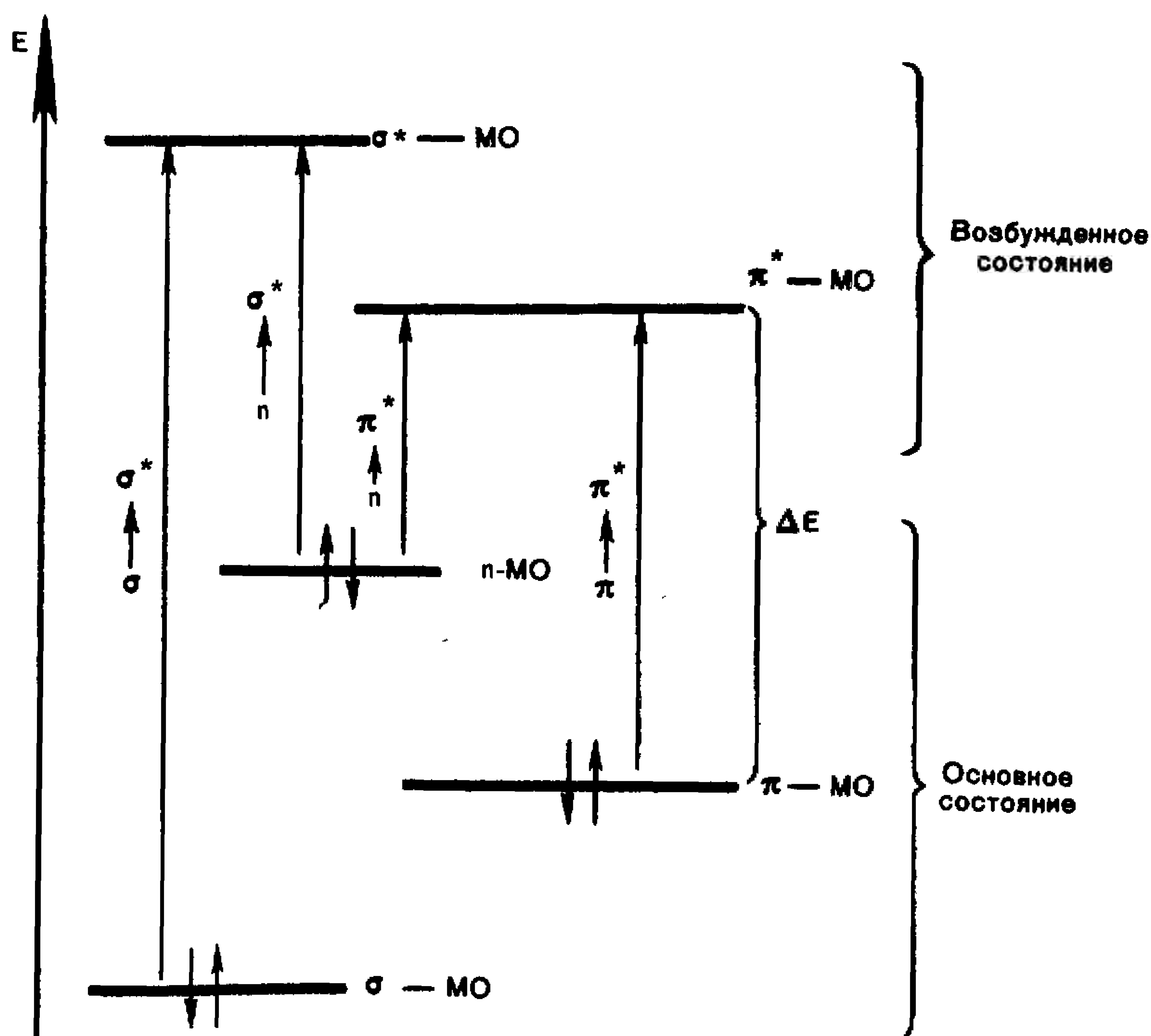


Рис. 15.6. Типы электронных переходов при поглощении света.

Таблица 15.2. **Электронные переходы в изолированных и сопряженных хромофорах**

Хромофор	Соединение	Тип перехода: $\pi \rightarrow \pi^*$, $\lambda_{макс}$, нм	$\pi \rightarrow \pi^*$, $\varepsilon_{макс}$	$n \rightarrow \pi^*$, $\lambda_{макс}$, нм	$n \rightarrow \pi^*$, $\varepsilon_{макс}$
$>C{=}C<$	$H_2C{=}CH_2$	165	15 000	—	—
$—C{\equiv}C—$	$HC{\equiv}CH$	173	6000	—	—
$>C{=}O$	$CH_3—CO—CH_3$	187	1000	271	16
$>C{=}N—$	$CH_3—CH{=}N—OH$	190	8000	279	15
$—NO_2$	$CH_3—NO_2$	210	15 000	271	19
$>C{=}C—C{=}C<$	$H_2C{=}CH—CH{=}CH_2$	217	20 900	—	—
$>C{=}C—C{=}C—C{=}C<$	$H_2C{=}CH—CH{=}CH—CH{=}CH_2$	256	22 400	—	—
$>C{=}C—C{=}O$	$H_2C{=}CH—CHO$	230	12 600	327	40
бензол	$C_6H_5—CH_3$	206 261	7000 225	—	—

15.3.2. Инфракрасная спектроскопия

Молекула не является жесткой покоящейся структурой. Составляющие ее атомы постоянно колеблются. Поэтому даже при отсутствии внешнего воздействия молекула находится в колебательном состоянии с определенной колебательной энергией.

Колебания связанных атомов в молекуле подразделяются на два основных типа:

валентные колебания — ритмичные колебания вдоль оси связи, при которых расстояние между колеблющимися атомами увеличивается или уменьшается, но сами атомы остаются на оси валентной связи (связь растягивается или сокращается);

деформационные колебания — атомы отклоняются от оси валентной связи с изменением валентных углов. При этом связи меняют положение относительно друг друга в одной (плоскостные колебания) или разных (внеплоскостные колебания) плоскостях.

Информацию о валентных и деформационных колебаниях атомов в молекуле дают спектры поглощения в средней ИК-области электромагнитного спектра

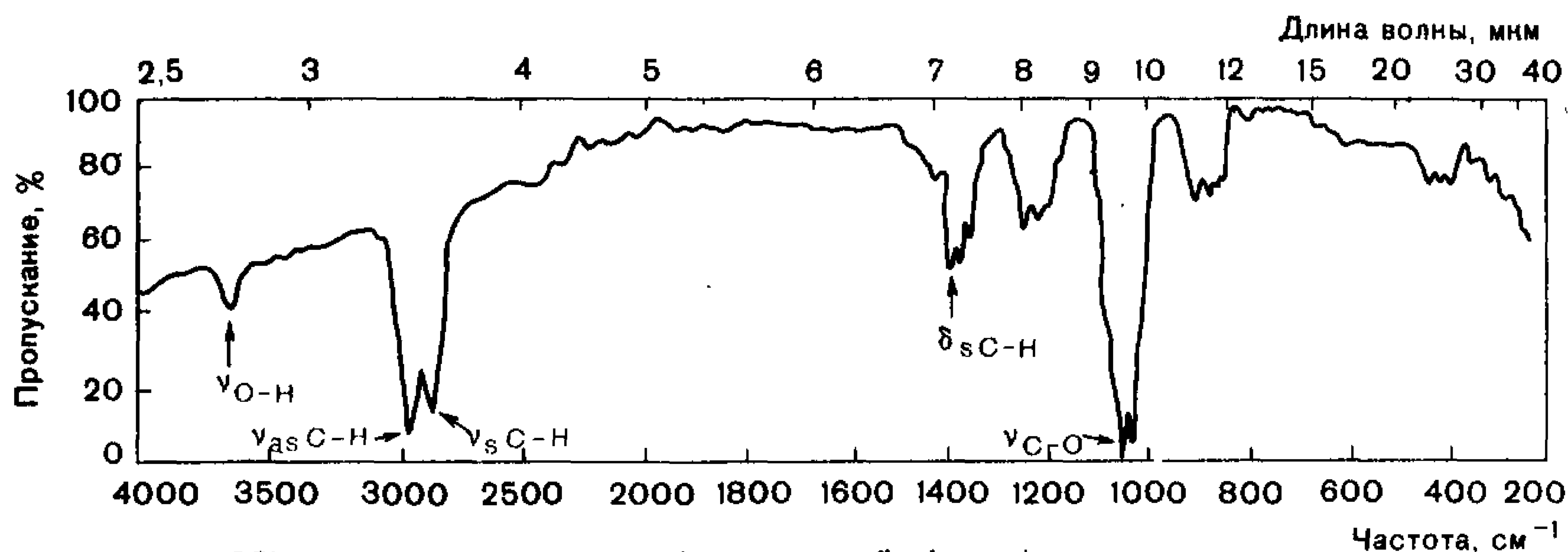


Рис. 15.7. ИК-спектр этанола (в газовой фазе).

(см. табл. 15.1). Колебания атомов происходят с определенными квантованными частотами. Связь поглощает ИК-излучение такой же частоты, с какой колеблется сама, т. е. частота поглощенного излучения равна частоте колебаний определенной связи в молекуле. Следовательно, проанализировав с помощью ИК-спектрометра весь диапазон частот прошедшего через образец света, можно получить информацию о том, какие частоты колебаний имеются в молекуле.

Поглощение ИК-излучения фиксируется как ослабление интенсивности I прошедшего через образец света по отношению к исходной интенсивности I_0 и выражается в виде процента пропускания: $T\,\% = I/I_0 \cdot 100$. Процент пропускания ($T\,\%$) записывается на оси ординат ИК-спектра, а по оси абсцисс откладывается длина волны λ в микрометрах (мкм) или волновое число $^1/_\lambda$ в обратных сантиметрах (см$^{-1}$) (рис. 15.7). Волновое число обычно называют частотой. Хотя поглощение энергии квантовано, ИК-спектр состоит не из узких пиков, а из полос. Это обусловлено тем, что каждое изменение колебательной энергии сопровождается изменениями вращательной энергии и к колебательному переходу примешиваются вращательные переходы.

Некоторые группы атомов поглощают ИК-излучение в узком интервале частот почти независимо от структуры остальной части молекулы, причем эти частоты мало меняются при переходе от одного соединения к другому. Такие частоты или полосы в ИК-спектре называют *характеристическими*. Характеристические полосы поглощения дают все связи, в которых принимает участие легкий атом водорода (O—H, N—H, C—H и др.), а также группы, содержащие кратные связи (C=O, C=C и др.) (табл. 15.3).

На основании табличных характеристических частот по полученному ИК-спектру органического соединения определяют различные группировки атомов в молекуле и тем самым устанавливают его строение. Для этого ИК-спектр целесообразно условно разделить на четыре области и проанализировать каждую из них, начиная с высокочастотной области:

область 3700—2900 см$^{-1}$ — проявляются валентные колебания связей атома водорода с атомами кислорода, азота, серы и углерода;

область 2500—1900 см$^{-1}$ — обычно называется областью *тройных связей*, потому что здесь находятся полосы поглощения таких характеристических групп, как C≡C, C≡N;

область 1900—1300 см$^{-1}$ — проявляются валентные колебания связей C=C алкенов, C=C ароматического кольца, C=O, C=N и других групп, т. е. это область *двойных связей*;

область менее 1300 см$^{-1}$ — особенно богата полосами, большая часть которых трудно поддается расшифровке, так как обусловлена колебаниями углеродного скелета всей молекулы. Спектр поглощения в этой области является индивидуальной характеристикой соединения, поэтому ее называют областью «отпечатков пальцев» и при установлении идентичности соединений обращают на нее особое внимание.

ИК-спектроскопия в органической химии используется для идентификации и установления строения соединений, изучения внутри- и межмолекулярных взаимодействий (водородные связи), кинетического контроля реакций и пр.

Таблица 15.3. Характеристические частоты поглощения некоторых связей в инфракрасной области

Связь	Соединения	Диапазон частот (ν), $см^{-1}$	Интенсивность полосы
—C—H (sp³)	Алканы	2960—2850	Сильная, средняя
=C—H	Алкены	3100—3010	Средняя
≡C—H	Алкины	3300	Сильная
ArC—H	Арены	3100—3000	Переменная
—O—H (неассоциированная)	Спирты, фенолы	3700—3600	Средняя
—S—H	Тиоспирты, тиофенолы	2600—2550	Слабая
>N—H (неассоциированная)	Первичные и вторичные амины	3550—3350	Средняя
—C—OH, ArC—OH	Спирты, фенолы	1200—1000	Сильная
>C=O	Алифатические альдегиды	1740—1720	»
	Алифатические кетоны	1725—1705	»
	Алифатические кислоты	1725—1700	»
$—COO^-$	Соли карбоновых кислот	1600—1590 1400	Сильная, слабая
>C=C<	Алкены, ароматические соединения	1660—1500	Средняя
—C≡C—	Алкины	2250—2150	Слабая
—C≡N	Нитрилы	2250—2200	»

15.3.3. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) основан на способности ядер некоторых атомов, имеющих магнитный момент, поглощать электромагнитное излучение, когда они находятся во внешнем магнитном поле.

Магнитными свойствами обладают ядра, в которых сумма протонов и нейтронов выражается нечетным числом. Поскольку ядра имеют заряд, то при их вращении возникает магнитное поле. Такие ядра можно рассматривать как маленькие магнитики с магнитным моментом μ. В настоящее время применяется спектроскопия ЯМР на ядрах ^{1}H, ^{19}F, ^{13}C, ^{31}P, спиновое число которых равно $^{1}/_{2}$. Наиболее изучена спектроскопия ЯМР на протонах ^{1}H, называемая *протонным* магнитным резонансом (ПМР).

При наложении внешнего магнитного поля напряженностью H_0 протон может ориентироваться двояко: магнитный момент его будет направлен «по полю» или «против поля». Эти направления ориентации характеризуются различной величиной энергии — первое обладает меньшей энергией, чем второе (рис. 15.8). Поэтому бо́льшая часть протонов будет занимать низший энергетический уровень. При воздействии на протоны внешним электромагнитным излучением с величиной энергии, равной разности энергетических уровней, происходит ее поглощение, и протоны переходят с одного уровня на другой (резонансный пере-

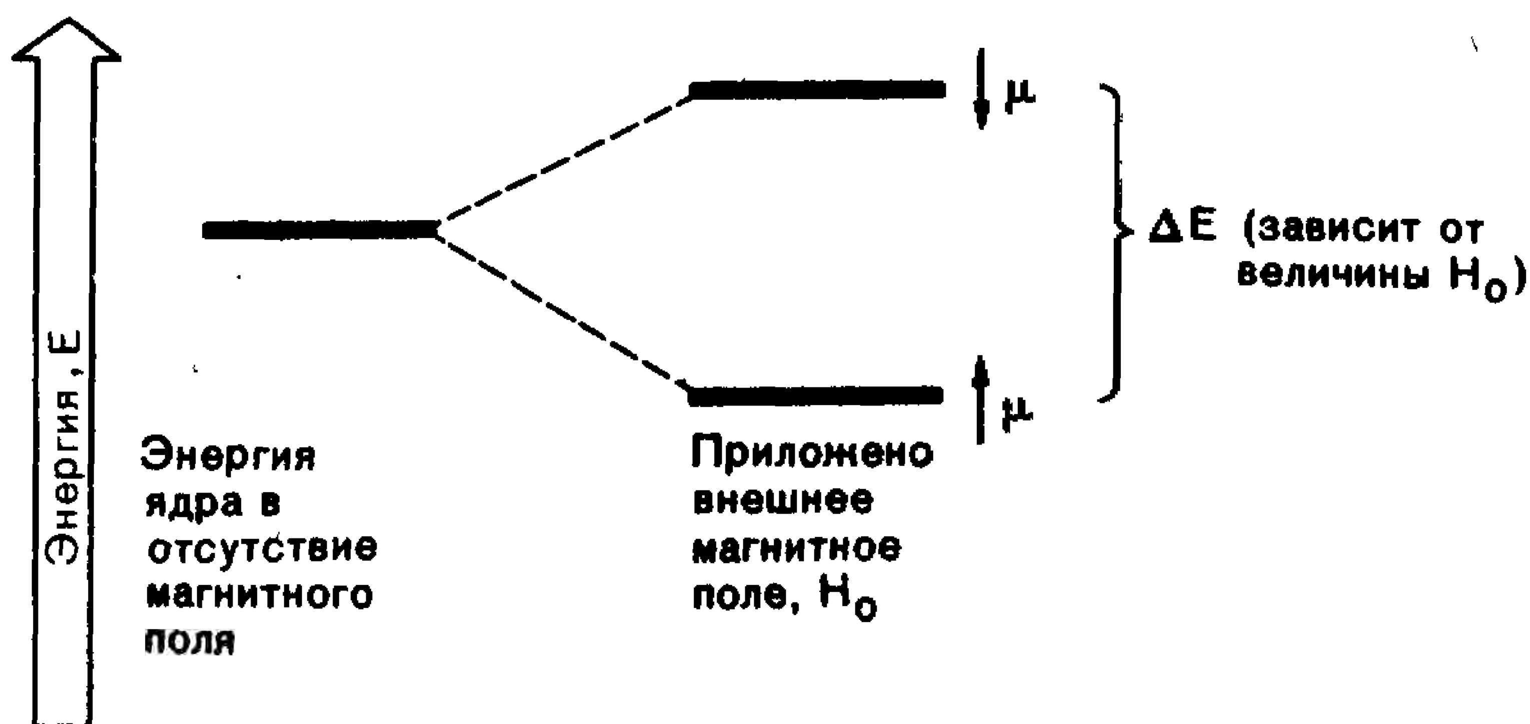


Рис. 15.8. Расщепление энергетических уровней со спином $^1/_2$ во внешнем магнитном поле.

ход). Резонансная частота ν поглощенного излучения фиксируется в приемнике ЯМР-спектрометра и выдается в виде графика зависимости от интенсивности излучения.

Информативная ценность спектроскопии ПМР базируется на том, что протон в зависимости от электронного окружения поглощает излучение различных частот, так как в разной степени экранируется магнитными полями электронов и ядер. Смещение резонансной частоты поглощения под влиянием электронного окружения было названо *химическим сдвигом* (δ). Его измеряют относительно выбранного стандарта — тетраметилсилана $(CH_3)_4Si$ (ТМС), химический сдвиг протонов которого принят равным нулю. Химический сдвиг измеряется в безразмерных миллионных долях (м. д.) и рассчитывается по формуле:

$$\delta = \frac{\nu_{\text{образец}} - \nu_{\text{ТМС}}}{\text{Рабочая частота генератора}} \cdot 10^6.$$

Области химических сдвигов протонов в различных соединениях схематично представлены на рис. 15.9. Величина химических сдвигов протонов, как правило, зависит от электроотрицательности соседних атомов и групп. Электроноакцепторные заместители уменьшают электронную плотность вокруг данного протона (дезэкранируют его) и сдвигают сигнал в слабое поле по сравнению с протонами ТМС. Электронодонорные заместители действуют противоположным образом. В первом приближении, чем более кислым является протон, тем больше его химический сдвиг. Однако протоны в некоторых соединениях, например бензоле, дают сигнал в более слабом поле, чем можно было бы ожидать, исходя из электроотрицательности sp^2-гибридизованного атома углерода. Такое сильное дезэкранирование объясняется возникновением «кольцевого тока» за счет циркуляции электронов бензольного кольца под влиянием внешнего магнитного поля. Кольцевой ток индуцирует магнитное поле, которое совпадает с направлением внешнего магнитного поля в области нахождения протонов и дезэкранирует их (рис. 15.10). Величины химических сдвигов ароматических протонов используются в качестве экспериментального критерия ароматичности.

В ПМР-спектре этанола (рис. 15.11) протоны метиленовой и гидроксильной групп вследствие различного окружения имеют отличающиеся резонансные сигналы, наблюдаемые при разных напряженностях поля. Сравнение интенсивности сигналов, определяемых по высоте ступенек интегральной кривой (пунктирная линия), позволяет определить соотношение числа эквивалентных протонов в отдельных группировках. Таким образом, по величине химических сдвигов и сум-

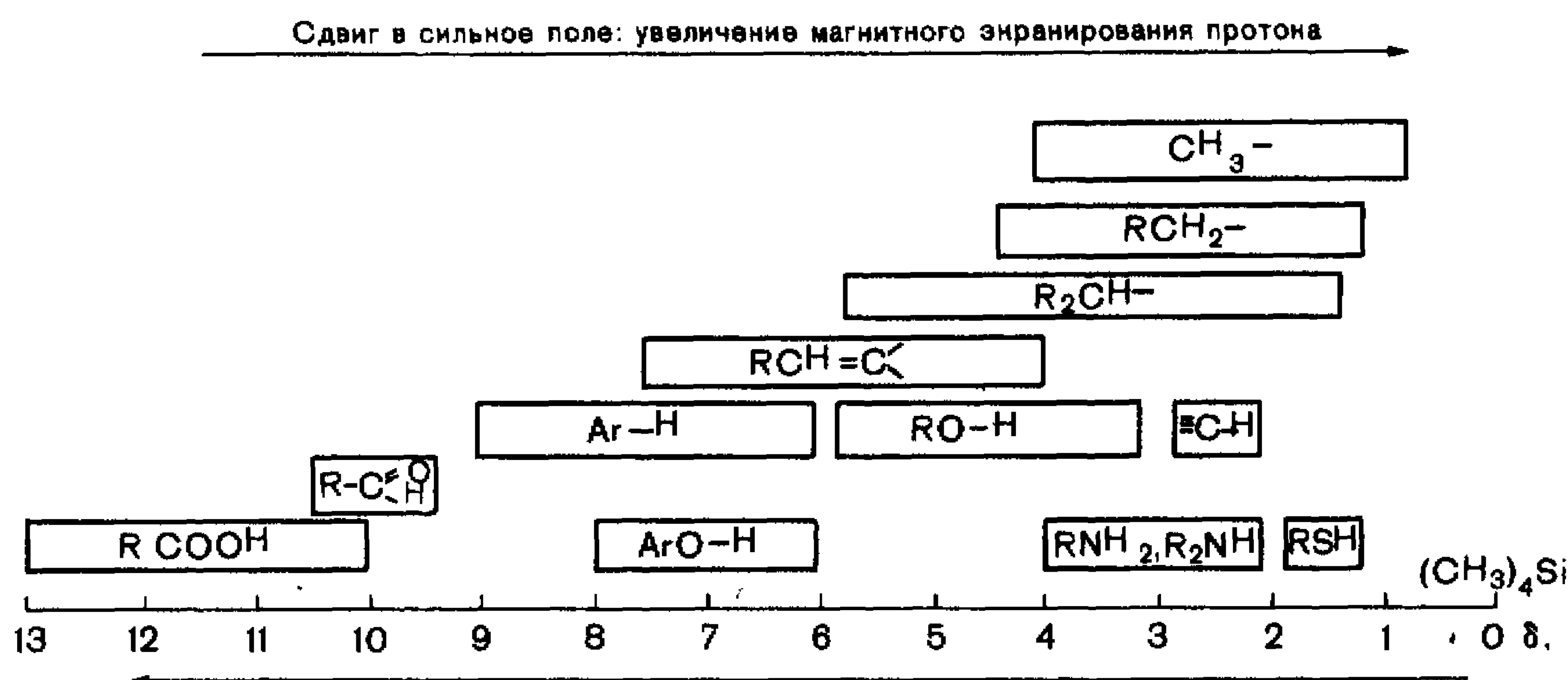


Рис. 15.9. Усредненные значения химических сдвигов протонов различного типа.

марной интенсивности резонансных сигналов можно сделать начальные выводы о структуре исследуемого соединения.

Как видно из рис. 15.11, протоны одного типа — метильные или метиленовые — проявляются не в виде единичного резонансного сигнала, а расщепляются на ряд линий. Это явление, называемое *спин-спиновым взаимодействием*, возникает в результате влияния соседних протонов друг на друга через две (H—C—H) или три ковалентных связи (H—C—C—H). Магнитное поле, наведенное одним протоном, изменяет магнитное поле вокруг второго протона, приводя к расщеплению его сигнала. Мерой спин-спинового взаимодействия служит константа спин-спинового взаимодействия J, которая характеризует расстояние между расщепленными линиями.

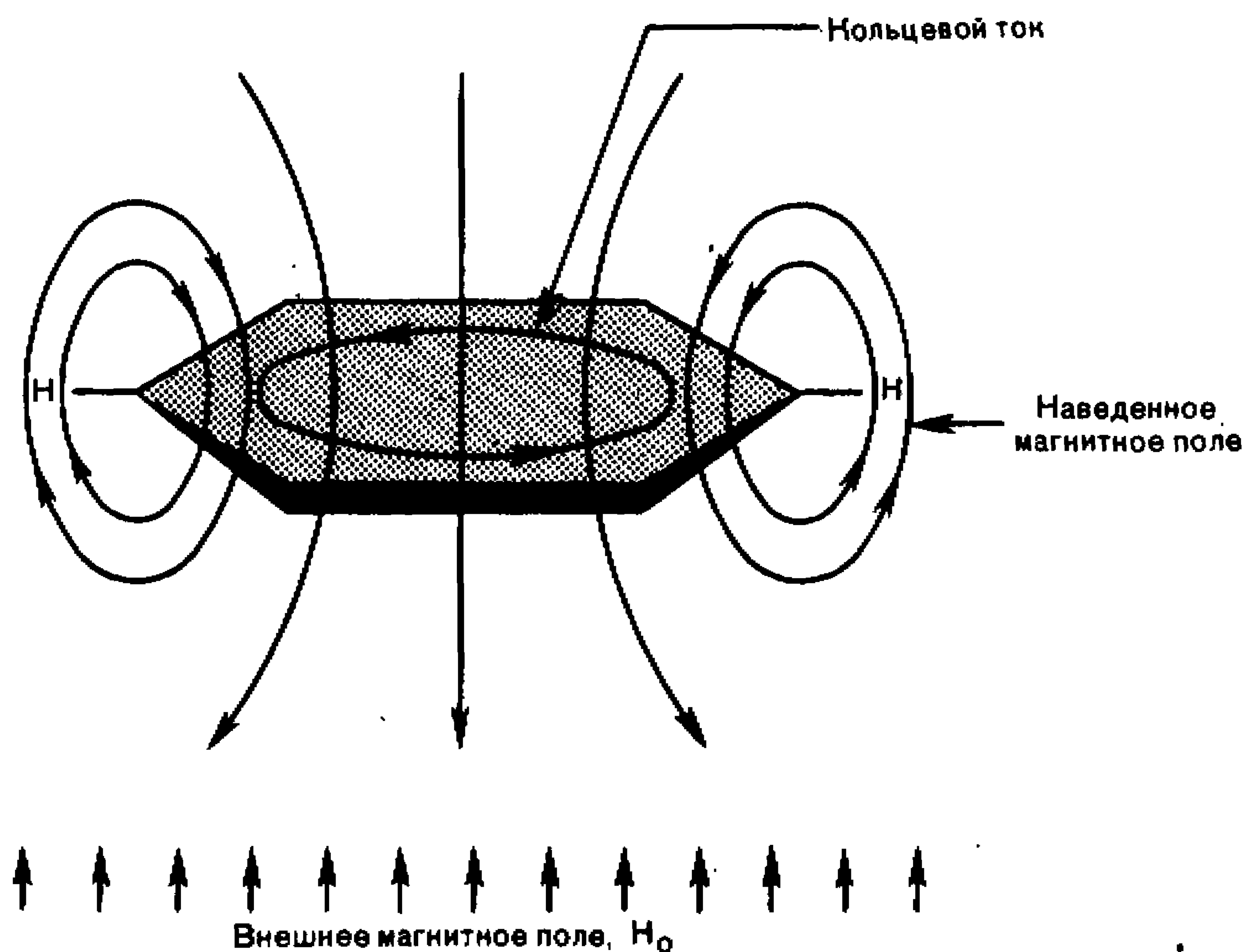


Рис. 15.10. Дезэкранирование ароматических протонов в результате эффекта кольцевого тока.

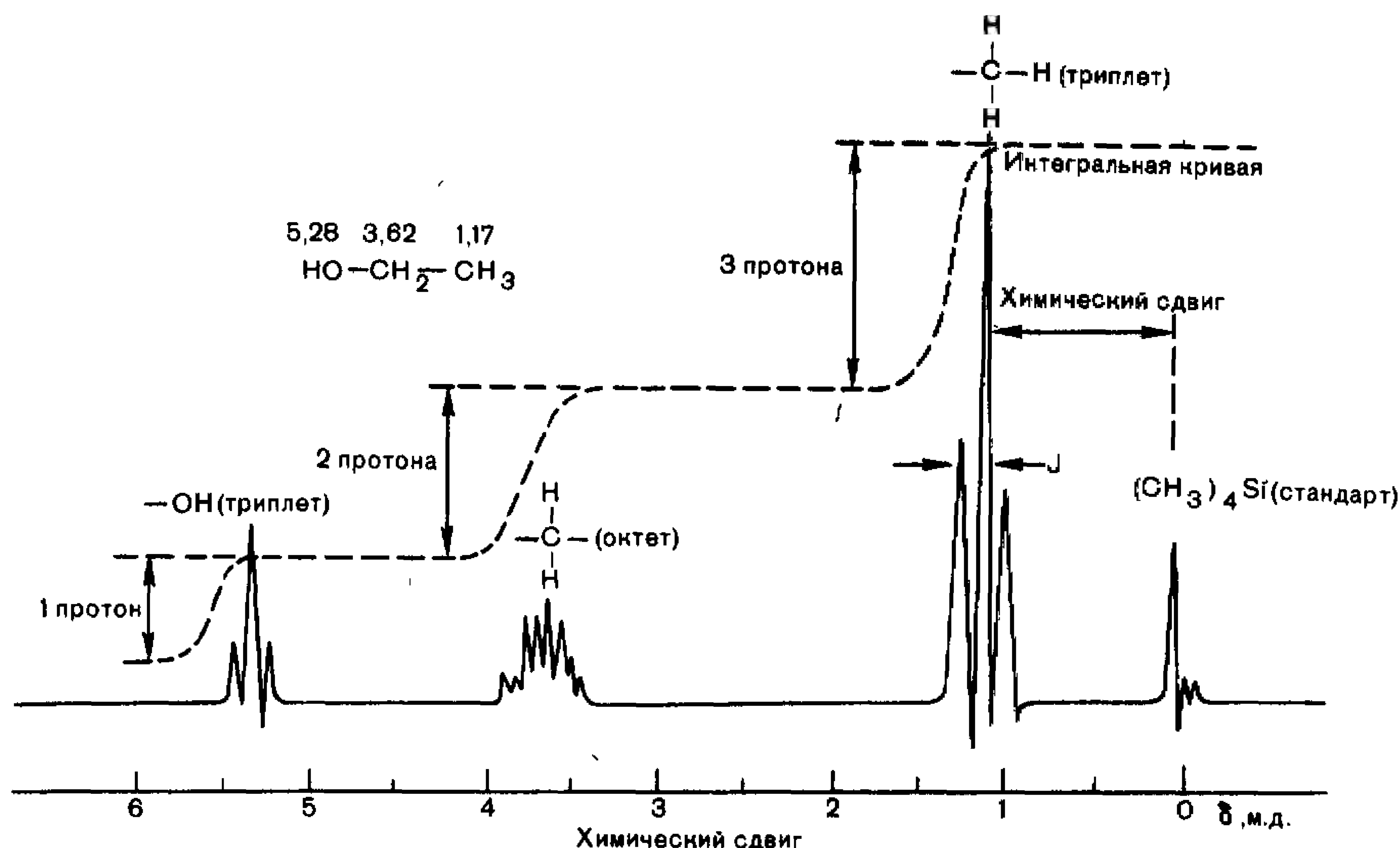


Рис. 15.11. ПМР-спектр этанола (без растворителя).

В отличие от химического сдвига константа J не зависит от напряженности внешнего магнитного поля. Число сигналов, обусловленных спин-спиновым взаимодействием (мультиплетность сигнала M), зависит от числа протонов n у соседних атомов и определяется по формуле: $M=n+1$. Так, протон OH-группы этанола под влиянием двух протонов соседней метиленовой группы проявляется в ПМР-спектре в виде триплета с соотношением интенсивностей 1:2:1. Аналогичным образом расщепляются протоны метильной группы. Протоны метиленовой группы, взаимодействуя как с тремя протонами CH_3-группы, так и протоном OH-группы, дают в спектре сигнал в виде октета.

Таким образом, каждый сигнал в спектре ПМР характеризуется тремя параметрами: величиной химического сдвига, интенсивностью и величиной константы спин-спинового взаимодействия.

15.3.4. Электронный парамагнитный резонанс

Спектроскопия электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) применяется для исследования парамагнитных молекул, т. е. молекул с неспаренными электронами (свободные радикалы, ион-радикалы и т. д.). Метод ЭПР основан на тех же принципах, что и метод ЯМР. Однако в случае ЭПР регистрируется резонансное поглощение электромагнитных волн электронами (а не ядрами), имеющими нескомпенсированные магнитные моменты.

Спектр ЭПР дает в первую очередь информацию о наличии и количестве парамагнитных (свободнорадикальных) частиц в исследуемом веществе в сравнении со стандартом. Кроме того, в результате взаимодействия неспаренного электрона с соседними магнитными ядрами (^{1}H, ^{13}C, ^{14}N, ^{17}O и др.) его резонансный сигнал расщепляется (сверхтонкое расщепление). Следовательно, по спектрам ЭПР можно определить строение свободных радикалов, распределение в них электронной плотности и отличить их друг от друга.

В связи с малой стабильностью большинства свободных радикалов метод ЭПР незаменим при изучении радикальных реакций, например реакций окисления под действием ферментов. ЭПР также применяется для исследования структуры и конформаций различных биообъектов (ферменты, фосфолипиды и т. д.). Для этого к исследуемому веществу присоединяют устойчивую ради-

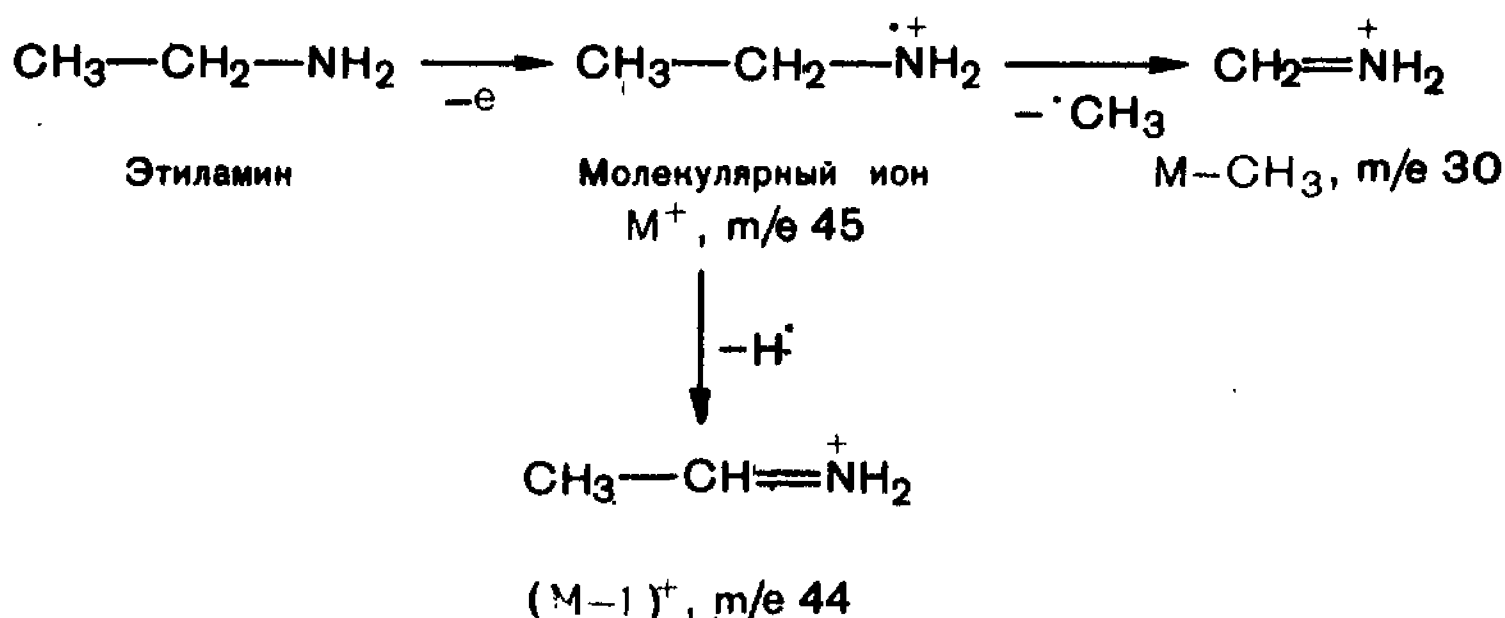
кальную частицу, называемую «спиновой меткой», вводят вещество в какую-либо биологическую систему, и по спектрам ЭПР наблюдают за происходящими во времени изменениями.

15.3.5. Масс-спектрометрия

Масс-спектрометрия используется для выяснения структуры органических соединений, а также определения их молекулярной массы. Метод основан на ионизации молекул под действием потока электронов, интенсивного коротковолнового излучения, путем столкновения с возбужденными атомами и ионами или в сильном электрическом поле.

Например, под действием электронного удара за счет выбивания одного электрона из нейтральной молекулы может образоваться один из электронов неподеленной пары гетероатома или один из π-электронов: $R + e \rightarrow R^{+\cdot} + 2e$. Образовавшийся катион-радикал называют молекулярным ионом ($M^{+\cdot}$), образование которого в масс-спектре дает возможность определить молекулярную массу соединения. При действии пучка электронов с большей энергией (~70*эв*) молекулярный ион претерпевает разноплановый постадийный распад (фрагментацию) с разрывом химических связей и образованием более простых нейтральных молекул и мелких осколочных положительно заряженных ионов. Эти ионы ускоряются в электрическом поле, после чего в зоне магнитной фокусировки меняют траекторию движения в соответствии с отношением их массы к заряду (m/e). При различной силе магнитного поля ионы поочередно попадают в детектор. После усиления сигнал записывается в виде зависимости количества ионов от величины m/e. Вероятность образования различных ионов зависит от энергии связи и стабильности возникающих заряженных или нейтральных осколков.

При изучении масс-спектров был выявлен ряд общих правил для интерпретации и прогнозирования наиболее характерных пиков и путей распада. Например, установлено, что при фрагментации преимущественно образуются более стабильные третичные карбокатионы; распад непредельных соединений происходит с разрывом связи, расположенной в β-положении к кратной связи, ароматической системе или гетероатому, которые способствуют стабилизации образующегося катиона; при фрагментации часто образуются следующие стабильные нейтральные молекулы: монооксид углерода, вода, аммиак, сероводород, циановодород и др. Для алифатических функциональных производных (спирты, альдегиды, кетоны, амины и др.) наиболее важным процессом фрагментации служит разрыв связи у атома углерода, несущего функциональную группу (α-разрыв). Например, фрагментация молекулярного иона этиламина, возникшего при потере одного из электронов неподеленной пары атома азота, протекает преимущественно с отщеплением метильного радикала.



Образовавшийся ион $M—CH_3$ проявляется в масс-спектре (рис. 15.12) в виде максимального пика. В то же время пик фрагмента $(M—1)^+$ с m/e 44, обусловленный альтернативным отрывом атома водорода, в 5 раз менее интенсивен.

Определив по масс-спектру образующиеся фрагменты, можно в сочетании с другими физическими методами воссоздать структуру исходной молекулы. С этой целью масс-спектрометрия была использована для определения последовательности аминокислотных остатков в пептидах (М. М. Шемякин, Ю. А. Овчинников, И. С. Вульфсон), установления строения производных углеводородов (Н. К. Кочетков, О. С. Чижов). В настоящее время перспективным методом идентификации и структурного анализа смесей стала хроматомасс-спектрометрия, явившаяся результатом объединения в одном приборе газожидкостного хроматографа и масс-спектрометра.

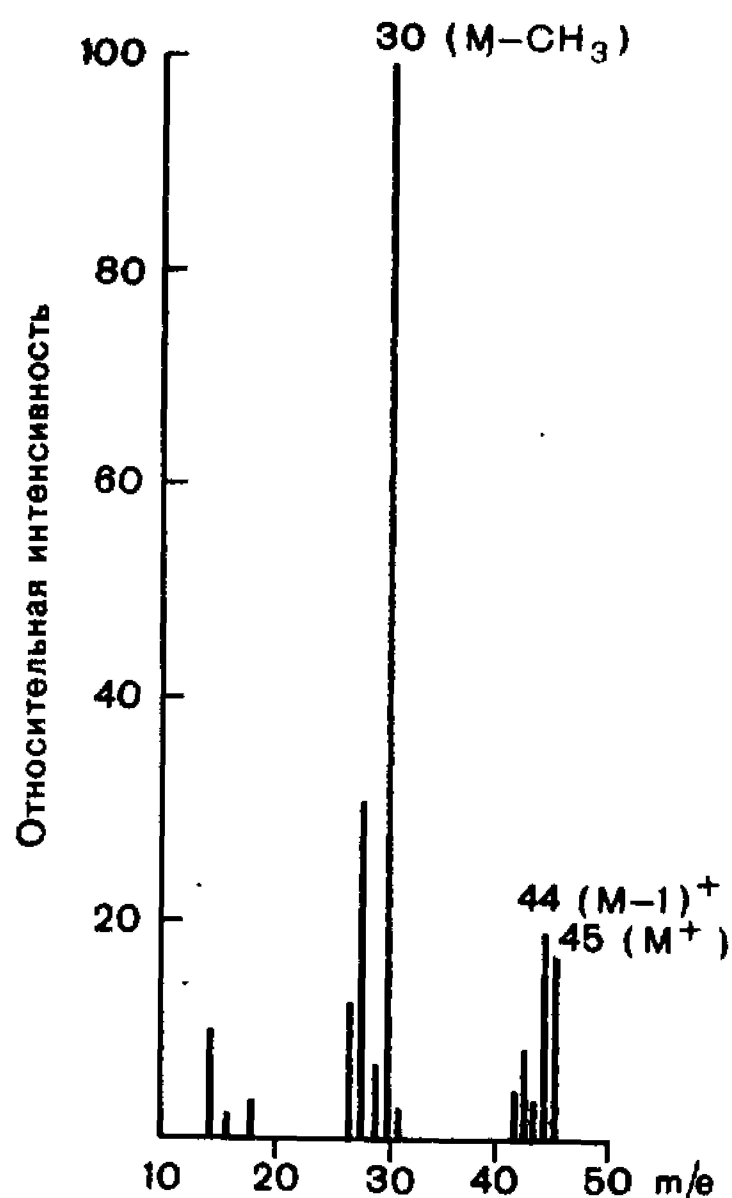


Рис. 15.12. Масс-спектр этиламина.

15.4. ДИФРАКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ

Рентгенография основана на явлении дифракции рентгеновских лучей, имеющих длины волн, соизмеримые с межатомными расстояниями в исследуемом соединении. Рентгенография (рентгеноструктурный анализ) используется для исследования пространственного расположения атомов в соединениях, находящихся в кристаллическом состоянии.

При облучении монокристалла рентгеновскими лучами происходит их рассеивание (отражение) электронами атомов. Отклоненные (дифракционные) лучи регистрируются на фотопленке в виде совокупности пятен с различной степенью почернения, характеризующей интенсивность лучей. Так возникает рентгенограмма. На основании измерений интенсивности пятен и расстояний между ними строят карты электронной плотности молекулы, в которых точки с одинаковой электронной плотностью соединены непрерывной линией. На основе карт

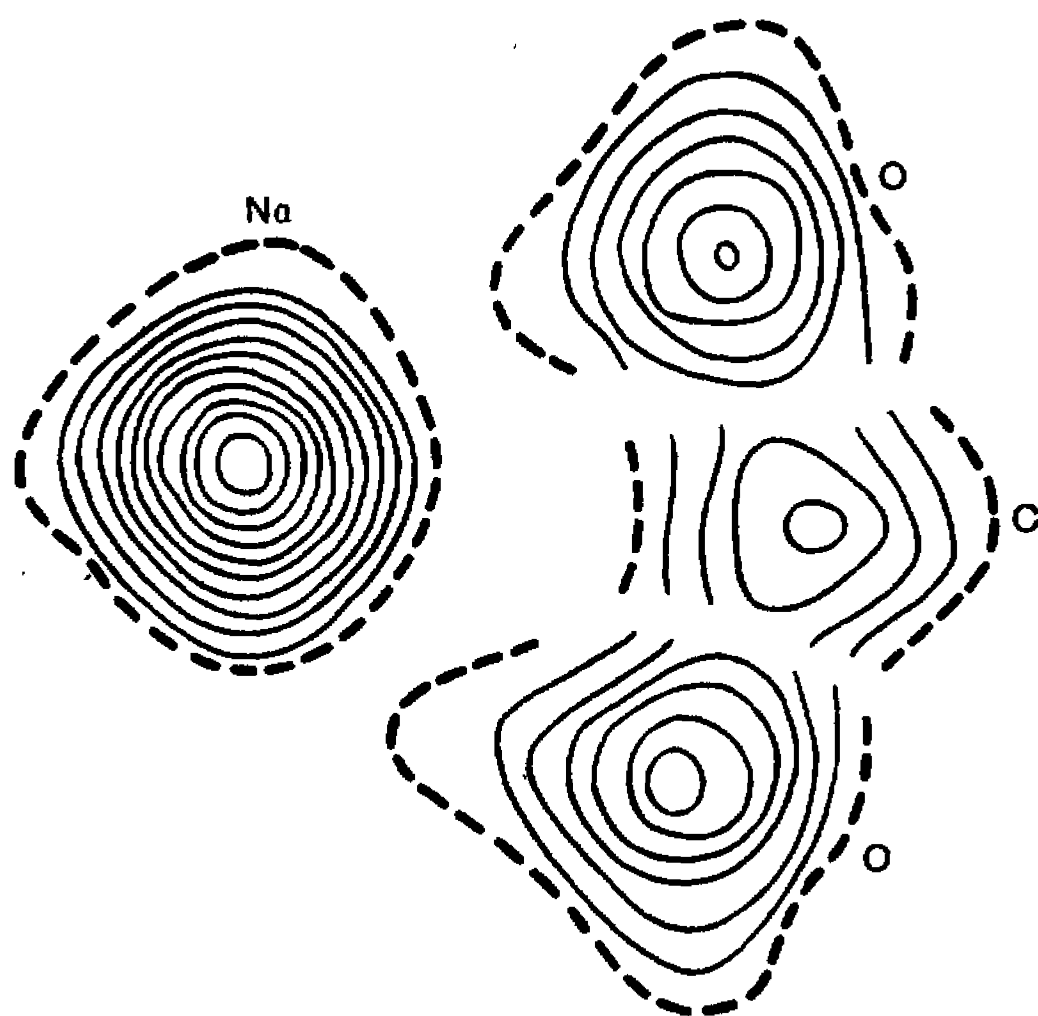


Рис. 15.13. Карта электронной плотности группы COONa в пенициллине.

электронной плотности рассчитывают межатомные расстояния, валентные углы и строят пространственную модель молекулы. Методом рентгеноструктурного анализа была доказана равноценность двух атомов кислорода и их связей в карбоксилат-ионе (рис. 15.13).

С помощью этого метода была установлена α-спиральная структура двух глобулярных белков — миоглобина и гемоглобина (Дж. Кендрью, М. Перутц), витамина B_{12} и инсулина (Д. Ходжкин), двойная спираль ДНК (Ф. Крик, Дж. Уотсон, М. Уилкинс), структура фермента лизоцима и т. д.

Электронография основана на явлении дифракции электронов на ядрах атомов. Метод применяется для изучения структуры различных веществ в газообразном состоянии. Дифракционная картина взаимодействия быстрых электронов с веществом фиксируется на фотопластинке в виде электронограммы. Она состоит из центрального пятна, образованного неотклонившимися электронами, и колец различной интенсивности, являющихся результатом действия рассеянных электронов. Характер колец и их интенсивность обусловлены строением исследуемого соединения. Расшифровка электронограмм путем использования определенных математических соотношений дает возможность установить геометрическую форму, расположение атомов, межъядерные расстояния и валентные углы несложных молекул. В случае сложных соединений применение электронографии затруднено.

Каждый из рассмотренных выше физических методов имеет свою область применения. Для получения исчерпывающей информации соединение необходимо изучать комплексно, различными методами и творчески интерпретировать результаты.

Высокоразрешающие физические методы позволили достичь больших успехов в расшифровке строения сложных природных соединений — витаминов, гормонов, биополимеров. Эти методы широко используются в биомедицинских исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Грандберг И. И. Органическая химия. 3-е изд., — М.: Высшая школа, 1987. — 480 с.

Николаев А. Я. Биологическая химия. — М.: Высшая школа, 1988. — 495 с.

Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. — М.: Просвещение, 1987. — 815 с.

Райлс А., Смит К., Уорд Р. Основы органической химии (для студентов биологических, медицинских и сельскохозяйственных специальностей): Пер. с англ. — М.: Мир, 1982. — 352 с.

Эппликвист Д., Де Пюи Ч., Райнхарт К. Введение в органическую химию: Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 384 с.

Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии/Под ред. Н. А. Тюкавкиной. — М.: Медицина, 1985. — 256 с.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Автоокисление 122
Агликоны 397
Адениловая кислота 440
Аденин 303, 432, 444
S-Аденозилгомоцистеин 179
S-Аденозилметионин 178, 253
Аденозин 204, 434, 438
Аденозиндифосфат (АДФ) 162, 448
Аденозинмонофосфат (АМФ) 205, 440, 448
Аденозинтрифосфат (АТФ) 178, 180, 448
Адреналин 86, 87, 255, 489
Азидотимидин 438
цис-Аконитовая кислота 261
Акридин 277, 296
Акриловая кислота 232, 239, 248, 250
Акрихин 295
Акролеин 184, 244
Актин 313
Аланин 257, 258, 315, 320, 424
Алкадиены 16, 124, 132
Алкалоиды 166, 298, 304
Алканы 16, 118
Алкены 16, 124
Алкилирование 131, 137, 147, 165, 168, 174, 237, 292
Алкины 16, 124
Алкоксид-ион 168, 194
Аллиловый спирт 131, 156, 158
Аллоза 381
Альбумин 376
Альгиновые кислоты 420
Альдегидокислоты 247
Альдегиды 181, 183, 185, 194,, 198, 218, 226
Альдимины 336, 338, 340
Альдиты 400
Альдозы 378
Альдоль 192, 193
Альдольное присоединение (конденсация) 192, 193, 261
Альдольное расщепление 193, 337, 342, 391
Альтроза 381
Амигдалин 411
Амид-ион 168
Амидная группа 344, 362
Амидопирин 289
Амиды 182, 202, 226, 241
Амилоза 409, 414, 415, 417, 430
Амилопектин 414, 415, 416, 418, 430
Аминазин 301
Аминалон 259
Аминирование восстановительное 189, 343
п-Аминобензойная кислота (ПАБК) 231, 269, 270, 306, 477
о-Аминобензойная кислота (см. *Антраниловая кислота)*
Аминогликозиды 412
ε-Аминокапроновая кислота 260
Аминокислотная последовательность 345, 348
Аминокислоты 233, 240, 258, 314
— биологически важные реакции 336
— идентификация 333
— качественные реакции 335
— кислотно-основные свойства 326
— классификация 314, 316, 318
— незаменимые 315
— стереоизомерия 322
— характер бокового радикала 320
— химические свойства 330
— эфирный метод разделения 330
γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) 235, 257, 259, 341
6-Аминопенициллановая кислота 309
п-Аминосалициловая кислота (ПАСК) 274
Аминосахара 392
Аминоспирты 232, 240, 252, 463
Аминофенолы 231, 268, 283
2-Аминоэтаноламин (см. *Коламин)*
Амины 19, 111, 152, 162, 167, 188, 227, 228
Амины биогенные 228, 255, 340
Амфотерность 112, 202, 234, 326
Анабазин 305
Анаболизм 14
Анальгин 289
Ангидридная связь 448, 449
Ангидриды 195, 204, 241, 249, 252
Андростан 484, 491
Андростерон 484
Анестезин 269
Анилин 163, 165, 166, 407
Аномеризация 388
Аномерный атом углерода 384, 407, 408, 409, 419
Аномерный эффект 391
Аномеры 384
Ансерин 352
Антибиотики 166, 309, 353, 412

Антиметаболиты 15
Антиоксиданты 123
Антипирин 289
Антифебрин (см. *Ацетанилид*)
Антраниловая кислота 283
Антрахинон 222
Антрацен 143, 222
Апамин 357
Апоферритин 357
Арабиноза 381, 438
Арабинозиладенин 439
Арабинозилцитозин 439
Арахидоновая кислота 458, 459, 460, 482
Арахиновая кислота 460
Аргинин 212, 316, 346, 354
Ареноксиды 124
Арены (ароматические углеводороды) 18, 45, 134
Ароматичность аренов 45, 46
— гетероциклических соединений 47, 277, 279, 281, 291, 432
Асимметрический атом углерода 70
Аскорбиновая кислота (см. *Витамин С*)
Аспарагин 316, 318, 428
Аспарагиновая кислота 315, 316, 318, 325, 341
Аспартам 325
Аспирин (см. *Ацетилсалициловая кислота*)
Атомные орбитали 29, 31, 45, 50
Атропин 306
Ацетали 187
Ацетальдегид 184
Ацетамид 195, 234
Ацетанилид 204
Ацетаты 212
Ацетилацетон 231, 236
N-Ацетил-D-галактозамин 420, 421
N-Ацетил-D-глюкозамин 419, 421, 424, 428, 430
Ацетилен 124, 133
Ацетилирование 201, 326
Ацетилкофермент А 201, 205, 207, 261, 265, 286, 459
N-Ацетилнейраминовая кислота 393
Ацетилсалициловая кислота 273
Ацетилфосфаты 101, 180, 204
Ацетилхлорид 195, 204, 264
Ацетилхолин 201, 254
Ацетилхолинхлорид 254
Ацетон 122, 184, 266
Ацетондикарбоновая кислота 262
Ацетонитрил 195
Ацетоновые (кетоновые) тела 266
Ацетоуксусный эфир 266
Ацетоуксусная кислота 263, 266
Ацетофенон 184
Ацидофобность 148, 278
Ациладенилат 450
Ацилазы 325
Ацилат-ион 180, 199, 327
Ацилирование 137, 147, 197, 331, 347, 393
Ацилфосфаты 450
Банановая связь 62
Барбитал 299
Барбитураты 209
Барбитуровая кислота 298
Белки 313, 344, 361, 376
— денатурация 371
— классификация 376
— структура 363, 369, 372
— ферментативное расщепление 345
Бензальдегид 184
Бензамид 195
Бензиловый спирт 156
Бензилхлорид 150
Бензимидазол 277, 288
Бензоат натрия 212, 268
Бензоилхлорид 195
Бензойная кислота 141, 195, 268
Бензол 18, 134, 135, 136, 139
Бензонитрил 195
Бензохиноны 222
3,4-Бензпирен 147
Бетаин 254
Билирубин 281
Бимолекулярная реакция 93, 172
Биокатализаторы (см. *Ферменты*)
Биомицин 311
Биополимеры 9, 13, 312, 422
Биорегуляторы низкомолекулярные 9, 13, 457, 477
Биотин (витамин Н) 285
Бирадикал 121
Биурет 209
Биуретовая реакция 335
Бифильность 466
Борнан 474
Бромбензол 137
Бромизовал (см. *Бромурал*)
Бромкамфора 476
Бромурал 212
Бутадиен 124, 132
Бутан 82, 118
Бутиловые спирты 156, 158
γ-Бутиролактам 260

γ-Бутиролактон 259, 275
трет-Бутоксикарбонильная группа (БОК) 333

Вазопрессин 355, 360, 370
Валериановая кислота 195

γ-Валеролактам 275
Валин 315, 316, 320, 329, 346
Валиномицин 354
Верноловая кислота 470
Веронал (см. *Барбитал*)
Викасол 480
Винилбутиловый эфир 156, 158
Виниловые эфиры 157, 158
1-Винилпирролидон-2 260
Винилуксусная кислота 250
Винные кислоты 81, 85, 262
Виноградная кислота 263
Витамин А 79, 453, 477, 478
Витамин B_c 270, 272, 304
Витамин B_1 290, 299, 477
Витамин B_2 304, 455
Витамин B_6 (см. *Пиридоксаль, пиридоксальфосфат*)
Витамин B_{12} 281
Витамин С 321, 394, 477
Витамин D_2 488
Витамин Н 285, 477
Витамин РР 291, 477
Витамины группы Е 123, 477, 478
Витамины группы K_1 322, 479
Витамины группы K_2 479
Водородные связи 39, 51, 154, 164, 183, 198, 286, 289, 321, 362, 365, 369, 419, 444
Воска 461
Восстановитель 94
Восстановление 189, 191, 214, 377, 452, 456
— амидов 228, 230
— ароматических нитросоединений 228, 230
— ароматических углеводородов 225, 230
— гетероциклов 278, 283, 285, 293, 294
— иминов 189, 228, 230
— карбонильных соединений 191, 226, 230
— моносахаридов 400
— ненасыщенных углеводородов 225, 230
— нитрилов 228, 230
— хинонов 223

Галактаровая кислота 403
D-галактоза 379, 380, 381, 422, 430
Галактозамин 391, 421
D-галактуроновая кислота 404, 420, 421
β-Галогенамины 232
Галогенангидриды кислот 195, 204
Галогенирование 127, 146, 160, 215
Галогенониевый ион 126
Галогенпроизводные углеводородов 24, 28, 119, 127, 149
β-Галогенсульфиды 232
Гаммалон (см. *Аминалон*)
Ганглиозиды 465
Гваякол 246
Гексахлоран 153
Гексозы 379
Гем 280, 373
Гемоглобин 365, 373, 374, 376
Генциобиоза 411
Гепарин 404, 420, 423, 430
Гепаритинсульфат 423
Гептозы 379
Геранилдифосфат 131
Гераниол 474
Героин 308
Гестагены 490
Гетероауксин 282
Гетеролиз 91
Гетерополисахариды 414, 442
Гетероциклические соединения 18, 67, 275
Гиалуроновая кислота 420, 421, 430
Гибридизация орбиталей 30, 31, 32
Гигрин 305
Гидразиды 203
Гидразин 189
Гидразон 189
Гидракриловая кислота 257
Гидратация 128
— алкенов 130
— алкинов 133
— карбонильных соединений 186
— нитрилов 203
Гидрид-ион 168, 218, 219, 226
Гидрирование каталитическое 225, 469
Гидрокарбонат-ион 207
Гидроксикислоты 206, 233, 258, 343
Гидроксиламин 189
5-Гидроксилизин 367
Гидроксилирование 216, 223, 321
β-Гидроксимасляная кислота **257**, **258**
γ-Гидроксимасляная кислота **257**, **259**
5-Гидроксиметилфурфурол **406**

Гидроксипролин 317, 323
Гидролиз амидов 203
— ангидридов 203
— ацеталей 188
— галогенангидридов 204, 237, 330
— гидразидов 203
— гликозидов 396, 427
— дикетопиперазинов 242
— иминов (оснований Шиффа) 190, 228
— лактамов 259
— лактидов 242
— лактонов 259
— липидов 460
— мочевины 209
— нитрилов 203
— нуклеозидов 436
— нуклеотидов 442
— пептидов 345
— полисахаридов 378, 414, 416
— полуацеталей 188
— сложных эфиров 200
— тиоэфиров 201
— ферментативный 345, 396, 443
Гидропероксиды 28, 122, 155, 216, 470
β-Гидроксивалериановая кислота 241
β-Гидроксипропионовая кислота (см. *Гидракриловая кислота*)
Гидрофобные взаимодействия 369, 370
Гидрохинон 223, 231, 246, 478
Гипоксантин 302, 433, 447
Гиппуровая кислота 268
Гистамин 287, 340
Гистидин 287, 317, 318, 319, 352, 416
Гликаровые кислоты 402
Гликоген 416, 430
Гликозидаза 371
Гликозидная связь 407, 408, 409, 414, 415, 434, 439
Гликозидный гидроксил 383
Гликозиды 395, 397, 403, 434
Гликолевая кислота 233, 256
Гликоли 220, 242
Гликолиз 398, 449
Гликолипиды 378, 465
Гликоновые кислоты 403
Гликопротеины 312, 378, 428
Гликуроновые кислоты 403, 404
Глиоксаль 231
Глиоксиловая кислота 263
Глицерин 20, 84, 231, 240, 242, 244, 464
Глицериновый альдегид 74, 75, 76, 322
Глицерофосфаты 245, 399, 462
Глицерофосфолипиды 423, 430, 462
Глицин 232, 268, 315, 316, 318, 367, 489
Глобин 375, 376
Глобулярные белки 376
Глутамин 316, 450
Глутаминовая кислота 270, 316, 318, 329, 338, 341, 450
Глутаровая кислота 248, 249
Глутаровый ангидрид 275
Глутатион 353
Глюкаровая кислота 402
Глюкоза 377, 379, 380, 381, 385, 398, 408, 411, 422, 430
Глюкозамин 392, 412, 423, 430
β-Глюкозидаза 408
Глюконат кальция 403
Глюконовая кислота 403
N-глюкурониды 405
O-глюкурониды 404
Глюкуроновая кислота 404, 421
Гомолиз 91, 92
Гомологический ряд 20, 118, 124, 150, 156, 162
Гомополисахариды 414
Гомоцистеин 181
Гормоны 313, 351, 489
Грамицидин 310, 324, 353
Гуанидин 210, 212, 234
Гуаниловая кислота 440
Гуанин 212, 303, 432
Гуанозин 434
Гулоза 381
Гулуроновая кислота 420

Двойственная реакционная способность 266
ДДТ 153
Дегидратация внутримолекулярная 240, 250, 252, 258
— межмолекулярная 242, 243, 244, 257
Дегидрирование 218, 219, 220, 228, 249, 343, 453
Дегидроаскорбиновая кислота 394
Дегидрогалогенирование 176
Дезаминирование 165, 170, 303, 343
— окислительное 343
Дезоксиадениловая кислота 441
Дезоксиаденозин 434
Дезоксигуаниловая кислота 441
Дезоксигуанозин 435
Дезоксирибоза 391, 398, 431, 434
Дезоксирибонуклеозиды 434
Дезоксисахара 391
Дезоксицитидиловая кислота 441

Дезоксицитидин 434
Декалин 226, 484
Декарбоксилирование 207, 239, 270, 337, 340
— аминокислот 239, 339
— дикарбоновых кислот 239, 339, 376
— β-оксокислот 239, 266, 270
— пировиноградной кислоты 264, 270
— уроновых кислот 404
Декстраны 417
Декстринизация 415
Декстрины 415, 430
Делокализованная связь (см. *Делокализация*)
Делокализация (электронов или заряда) 40, 44, 97, 99, 432
Денатурация белков 371
Детерминанты 429
Диазепам 301
Диазепины 301
σ-Диастереоизомеры 77, 381
π-Диастереомеры 79
Диастереотопия 82, 85, 88
Диацетил 231
Дибазол 288
Дигидроксиацетона фосфат 349
Дигидролипоевая кислота 160, 288, 229, 230
Дигидроурацил 433
Дигитоксигенин 491
Дигитоксоза 391
Дикетопиперазина 242, 257
Димедрол 253
N,N-диметилаланин 163
Диметилсульфоксид (ДМСО) 229
Диоксан 243
1,4-Диоксен 276
Диоксин 243
Дипентен (см. *Лимонен*)
Дипиррилметен 279
Диполярный ион 235, 327, 336
Дипольный момент 35, 36, 151
Дисахариды 407
— восстанавливающие 407
— невосстанавливающие 411
Дисмутация (см. *Реакции диспропорционирования*)
Дисульфиды 151, 159, 161, 229
Дисульфидная связь 370, 372
Дитилин (сукцинилхолиниодид) 254
Дифениламин 163
Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) 283
Диэтилкарбонат 208
Диэтиловый (серный) эфир 156
Диэтилстильбэстрол 409
Длина связей 35, 51
ДНК (дезоксирибонуклеиновые кислоты) 366, 431, 433, 434
ДНС-производные аминокислот (см. *Дансильный метод*)
ДНФ-производные аминокислот 348
Донорно-акцепторная связь 38
Дофамин 255
Дульцит 400

Ендиольная форма 405, 406
Енольная форма 235, 133, 266, 267
Енолят-ионы 193

Желчные кислоты 488
Жесткие кислоты 114
Жесткие основания 114
Жирные кислоты 458
Жиры (см. *Триацилглицерины*)

Заместители 23, 29
— аксиальные 65, 390
— ориентирующее действие 140, 149
— экваториальные 65, 389, 390
— электроноакцепторные 37, 51, 107, 141
— электронодонорные 38, 51, 106, 140
Зарин 254

Идоза 381
Идуроновая кислота 404, 421, 423, 430
Изадрин 87
Изоаллоксазин 455
Изовалериановая кислота 212
Изокротоновая кислота 250
Изолейцин 315, 316, 320, 323
Изолимонная кислота 261
Изомерия 12, 52, 87
Изомеры 53
— конфигурационные 55
— конформационные 52, 57, 58, 59, 61, 87
— пространственные (см. *Стереоизомерия*)
— структурные 53, 87
— *цис-транс* 52
Изоникотиновая кислота 294
Изопрен 473
Изопреновый фрагмент 473
Изопреноиды 473
Изопропиловый спирт 156
Изохинолин 277, 296, 306

Изоэлектрическая точка (ИЭТ) 328
Имидазол 47, 277, 286, 301, 307
Имины 189, 190, 228, 333
Иммуноглобулины 428
Индол 277, 281, 307
Индопан 283
Индуктивный эффект 37, 50, 51, 106, 111, 127, 140, 141
Инозин 436, 447
Инозит 245, 413, 464, 477
Инсулин 311, 356, 360, 370, 489
Интермедиаты 89
Иодное число 462, 469
Иодоформ 150, 152
Ионные (электростатические) взаимодействия 320, 369
Ионогенные группы 320
Ионофоры 354
Иприт (горчичный газ) 237

Кадаверин 247
Кальциферол (см. *Витамин* D_2)
Камфора 476
Канамицин 413
Каннабидиол 475
Каприловая кислота 460
Каприновая кислота 460
Капроновая кислота 195, 460
Каран 474
Карбаминовая кислота 208
Карбанион 98, 116, 192, 193
Карбахолин (карбамоилхолинхлорид) 254
Карбиноламины 189, 333
Карбобензоксигруппа 332
Карбобензоксихлорид 332
Карбокатион 97, 116, 127, 131, 174, 177
Карбоксилирование 322
Карбоксильная группа 181, 182
Карбоксипептидаза 351, 425
Карбонильная группа 181, 213
Карбоновые кислоты 181, 194, 197, 198
Карнозин 352
β-Каротин 477
Каротиноиды 477
Катаболизм 14
Катализатор 89
Катехол (см. *Пирокатехин*)
Катехоламины 255
Качественные реакции 500
Квантовые числа 29
Кератин 370, 376
Кетозы 378
Кетоны 28, 181, 183, 185, 218, 221, 226
Кинетически контролируемые реакции 89, 116, 144
Кислотно-основные пары 100, 101, 109
Кислотность 100, 101, 109, 233
Кислотный катализ 187, 190
Кислотный центр 101
Кислоты Бренстеда 100, 101, 116, 127, 136, 327, 329
— Льюиса 113, 116, 292
— сопряженные 101, 109
Клетчатка (см. *Целлюлоза*)
Ковалентная связь 33
Кокаин 269, 306
Кокарбоксилаза 300
Коламин 20, 179, 252, 463
Коллаген 367, 376
σ-Комплексы 135, 136, 141
π-Комплексы 39, 135
Комплементарные пары 444
Конденсация 192, 205
Кониин 305
Константа кислотности 101
Конфигурационный стандарт 74, 87, 322
Конфигурация 51, 55, 74, 87
— абсолютная 74
— относительная 74, 381
Конформации 57, 87
— вырожденные 58
— заслоненные 58
— заторможенные 58, 59, 60, 66
— циклов 63, 64, 65, 66, 67
Конформеры 59
Конъюгация 404
Копростанол 486
Коразол 290
Кордиамин 293
Кордицепин 438
Коричная кислота 248
Кортикостероиды 489
Кортикостерон 489
Кофеин 306
Кофермент А 162, 459
Кофермент Q (см. *Убихиноны*)
Краун-эфиры 244, 354
Крахмал 408, 412, 430
Креатин 212
Крезолы 107, 156, 158, 475
Криоскопический метод 500
Кротоновая кислота 248, 250, 258
Кротоновая конденсация 192
Кротоновый альдегид 184, 192
Ксантин 302
Ксантопротеиновая реакция 336

Ксилит 245, 400
Ксилоза 380, 404, 422
Ксилол 250
Ксилулоза 380
Кумол 134

Лавсан 250
Лактамы 241, 258, 276
Лактиды 242, 257
Лактоза 20, 407, 409, 430
Лактоны 242, 258, 276, 394, 403
Ланатозид А 491, 493
Лауриновая кислота 460
Левомицетин 310
Лейкотриены 481
Лейцин 315, 316, 346
Лизин 316, 317, 318, 329, 341, 346, 424
Лизоцим 370, 371, 425
Ликсоза 381
Лимонен 474
Лимонная кислота 207, 260, 262
Линолевая кислота 458, 460, 477
Линоленовая кислота 458, 460, 477
Линетол 459
Липиды неомыляемые 457
— омыляемые 457, 458, 459
— простые 457, 458, 460
— сложные 457, 458, 462
Липоевая кислота 229, 230
Лобелин 305
Люизит 160
Люминал (см. *Фенобарбитал*)

Макроэргические связи 213, 448
Малеиновая кислота 248, 251
Малеиновый ангидрид 249
Малонилкофермент А 207, 286
Малоновая кислота 209, 248
Малоновый эфир 298
Мальтоза 407, 415, 430
Маннит 400
D-манноза 380, 381
Маннуроновая кислота 420
Масла (см. *Триацилглицерины*)
Масляная кислота 195, 212, 460
Масляный альдегид 184
Мевалоновая кислота 492
Мезатон 255
Мезовинная кислота 263
Мезоинозит (см. *Миоинозит*)
Мезомерия (см. *Сопряжение*)
Мезомерный эффект 49, 50, 51, 187, 195
Менадион 480
Менахиноны (см. *Витамины группы* K_2)
Ментан 474, 475
Ментол 475
Мепробамат 212
Мепротан (см. *Мепробамат*)
Меркапталь 188
Меркаптаны (см. *Тиолы*)
6-Меркаптопурин 437
β-Меркаптоэтанол 372
Метаболизм 14
Метакриловая кислота 250
Метан 118, 119
6-N-метилгуанин 433
Метилирование 170, 179, 253
N-метилникотинамид 186
Метиловый спирт 156, 158
S-метилсульфониевые соли
Метилхолантрен 147
Метилциклогексан 66
Метиновая группа 344
Метионин 178, 180, 317, 318, 320, 343
Метод валентных связей (ВС) 33
— ЛКАО 33
— Меррифилда 360
— молекулярных орбиталей (МО) 33
— Серенсена 333
— Эдмана 349
Механизмы реакций 88, 116, 119, 121, 123, 126, 128, 132, 133, 135, 172, 176, 177
Мизеротоксин 412
Минорные нуклеиновые основания 433
Миоглобин 365, 376
Миоинозит 67, 153, 245, 246
Миристиновая кислота 460
Мирицилпальмитат 461
Мирцен 473
Молекулярные орбитали 33, 50
Молочная кислота 72, 73, 75, 232, 257, 264, 354, 424, 453, 455
Мономолекулярные реакции 93, 173
Моносахариды 378
— взаимные превращения 405
— дегидратация 406
— качественные реакции 402
— классификация 377
— конформации 389
— номенклатура 379
— производные 391, 392
— стереоизомерия 379
— таутомерия 388
— химические свойства 395
— циклические формы 381
Морфин 146, 308
Морфолин 163

Мочевая кислота 301
Мочевина 208, 234, 298, 343
Муравьиная кислота 195, 211, 227
Мурамин 424, 430
Мурамовая кислота 424
Муреин 424, 425
Мурексидная реакция 303
Мутаротация 388
Мыла 467
Мягкие кислоты 114
Мягкие основания 114

Напряжение Ван-дер-Ваальса 59
— торсионное (Питцера) 58
— угловое (байеровское) 61
Нафталин 18, 143, 225, 250
Нафтацен 143, 145
Нафтолы 156, 407
Нафтохиноны 222, 479
Нейраминовая кислота 392
Нейрин 253
Нейромедиаторы 341
Нейропептиды 314, 357
Неомицин 413
Неподеленные электронные пары 38
Никотин 305
Никотинамид 179, 293
Никотинамидадениндинуклеотид (НАД$^+$) 216, 219, 226, 257, 258, 293, 343, 452, 454
Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ$^+$) 216, 223, 343
Никотиновая кислота (см. *Витамин PP*)
Нингидрин 187, 335
Нитрилы 195, 203, 228
п-Нитробензойная кислота 142
Нитроглицерин 245
Нитрование 139, 148
Нитрозамин 166
Нитроил-катион (нитроний-катион) 139
Нитросоединения 24
Нитрофенолы 107
Новокаин 269
5-НОК 295
Номенклатура систематическая ИЮПАК 20
— заместительная 23
— радикально-функциональная 28
— стереохимическая (D, L; R, S; E, Z) 74, 75, 79
Ноотропил (см. *Пирацетам*) 260
Норадреналин 179, 255, 489
Нуклеиновые кислоты 166, 431, 433, 442, 443, 444
Нуклеиновые основания 433
Нуклеозидполифосфаты 448, 449
Нуклеозиды 434, 436
Нуклеозиды-антибиотики 438
Нуклеопротеины 448
Нуклеотидный состав 442
Нуклеотиды 342, 431, 439
Нуклеофилы (см. *Нуклеофильные реагенты*)
Нуклеофильное замещение 93, 172, 179, 182, 194, 206, 216, 236
Нуклеофильное присоединение 93, 124, 182, 183, 185, 193, 239
Нуклеофильность 171
Нуклеофильный центр 168, 185, 194
Нуклеофуг 168, 194

Окисление 94, 213, 377
— аминов 227
— ароматических гетероциклов 217, 251, 258, 470
— жирных кислот 131, 471, 472
— карбонильных соединений 218
— липидов пероксидное 123, 217, 470, 471
— моносахаридов 401
— спиртов 218
— тиолов 229
— углеводородов 121, 215, 217, 221, 230, 250
— фенолов 222
— ферментативное 453
Окислитель 94, 213, 214
Окислительно-восстановительные системы 223, 229
Оксазол 277, 289
Оксалаты 247
Оксимы 189
Окситоцин 355, 360, 370
α-Оксоглутаровая кислота 265, 338, 343
Оксокислоты 206, 262, 338
Оксониевый ион 169
Олеиновая кислота 458, 460, 467, 470
Олигопептиды 344
Олигосахариды 378
Ониевые соединения 168, 170, 179
Опсин 478
Оптическая активность 70, 71, 72
Оптические изомеры (см. *Энантиомеры*)
Ориентанты I и II рода 107, 109, 140, 148
Орнитин 354

Оротовая кислота 298, 477
Осмометрический метод 500
n-Основания 108
π-Основания 108
Основания Бренстеда 101, 108, 116
— Льюиса 113, 116
— сопряженные 101
— Шиффа (см. *Имины*)
Основность 100, 101, 171, 234, 292
Оснóвный центр 167

Пальмитиновая кислота 20, 61, 458, 460, 468
Пантотеновая кислота 162, 258, 352
Папаверин 308
Параформ 191
Парацетамол 269
Пектиновые вещества 404, 420
Пектовая кислота 420
Пеларгоновая кислота 471
Пеницилламин 161
Пенициллановая кислота 309
Пенициллины 309, 425
н-Пентан 118
Пентен 124
Пентозы 379
Пепсин 346
Пептидная группа (см. *Амидная группа*)
Пептидогликаны 424
Пептиды 313, 314, 351, 352
— аминокислотная последовательность 345, 348
— идентификация 348, 349, 350
— первичная структура 344
— синтез 358, 451
— ферментативный гидролиз 345
Перегруппировка 94
Переходное состояние 88, 172
Пероксидное окисление 122, 123
Пероксиды 28, 155
Пиколины 291
Пикриновая кислота 151
Пилокарпин 307
Пинан 474
α-Пинен 476
Пиперидин 163, 293, 305
Пиразин 296
Пиразол 277, 289
Пиразолин 276
Пиразолон-5 289
Пиранозный цикл 67, 383, 389
Пирацетам 259
Пиридазин 296
Пиридин 47, 134, 148, 179, 277, 291
Пиридиновый атом азота 47, 148, 337
Пиридоксаль 293
Пиридоксальфосфат 293, 336, 340, 342
Пиридоксаминфосфат 338
Пиримидин 47, 277, 296, 301, 433
Пировиноградная кислота 20, 232, 263, 264, 341, 453, 455
Пирокатехин 131, 246
Пиррол 47, 147, 148, 276, 277
Пирролидин 278, 305
Пирролидон-2 (см. *γ-Бутиролактон*)
Пирролин 276
Пирролнатрий 278
Пиррольный атом азота 47, 48
Пируваты 265, 450
Плазмалогены 157, 464
Плоскость симметрии 68
Полиглюкин 418
Полимеризация 191
Полимиксины 324, 353
Полипептиды 220
Полисахариды 378, 413
Полуацетали 187
Полуацетальный гидроксил (см. *Гликозидный гидроксил*)
Порфин 279
Порфирины 279
Поляризованный свет 70
Поляризуемость 37, 51, 104, 151
Полярность связи 35, 51, 151, 182, 213
Правило Гунда 30
— Зайцева 177
— изопреновое 473
— Марковникова 128, 239
— ориентации 140
— Хюккеля 46
— Чаргаффа 445
Прегнан 484, 490
Преднизолон 489
Принцип Паули 30
— Пирсона (ЖМКО) 114, 171, 193
Прогестерон 490
Пролин 317, 319, 321, 367, 395
Промедол 293
Промежуточная частица (см. *Интермедиат*)
Пропан 94, 118, 120
Пропилен 124
Пропиловый спирт 156
Пропионовый альдегид 184
Простагландины 480
Простановая кислота 480
Простациклины 481

Протеины (см. *Белки*)
Протеогликаны 378, 422
Протопорфин 279
Прохиральность 82, 86, 382
Псевдоуридин 436
Псилоцибин 283
Птеридин 270, 277, 304
Пурин 48, 277, 301, 433
Пуромицин 438
Путресцин 247

Радикалы 21, 91, 99, 106, 117, 120, 123
Радикальная реакция 109, 110, 127, 440
Рацемат (рацемическая смесь) 72, 78, 80, 81, 325
Рацемизация 337
Реагенты 90
— нуклеофильные (нуклеофил) 91, 116, 125, 135, 167, 194
— радикальные (радикал) 91, 116, 119
— электрофильные (электрофил) 91, 116, 125, 131, 135
Реактив Бенедикта 401
— Сенгера 348
— Толленса 218, 401, 406, 410, 500
— Фелинга 218, 262, 401, 410, 500
Реакции ассоциативные (см. *Бимолекулярные*)
— восстановления 94
— диспропорционирования 227
— диссоциативные (см. *Мономолекулярные*)
— ионные (гетероциклические) 92, 116
— замещения 93, 117, 121
— конденсации 191
— окисления 94, 121, 131
— полимеризации 191, 251
— присоединения 93, 124, 126, 131, 132
— присоединения-отщепления 188
— радикальные (гомолитические) 92, 116, 117, 119
— синхронные (согласованные) 92, 172
— элиминирования (отщепления) 93, 168, 176, 238, 258, 337, 341
— этерификации 199
— Вагнера 221
— Зинина 228
— Канниццаро — Тищенко (см. *Реакции диспропорционирования*)
— Кучерова 133
— Селиванова 407
— Фриделя-Крафтса 137, 475
— Эдмана (см. *Метод Эдмана*)
— Эрлиха 336
— Юрьева 276
Реакционная способность 90
Региоселективность 94, 121, 128
Резерпин 307
Резонансные структуры 43
Резорцин 231, 246, 407
Рентгенография 511
Ретиналь 453, 478
Ретинол (см. *Витамин А*)
Ретроальдольный распад (см. *Альдольное расщепление*)
Рибитол 455
Рибоза 380, 381, 389, 398, 431, 434
Рибонуклеаза 372, 373
Рибонуклеозиды 434
Риботимидин 435
Рибофлавин (см. *Витамин B_2*)
Рибулоза 380
Риванол (см. *Этакридин*)
РНК (рибонуклеиновая кислота) 431, 433
Родоначальная структура 22
Родопсин 478

Салицилат натрия 273
Салициловая кислота 231, 273
Салол 273
Сарколизин 87
Сахароза 407, 411, 430
Связь π (пи) 35, 51
— σ (сигма) 34, 51
— семиполярная 39
Сердечные гликозиды 391, 491
Серин 253, 315, 316, 318, 320, 342, 422, 463
Серотонин 282
Сиаловые кислоты 392, 410
Сиднокарб 290
Сидноны 290
Сиднофен 290
Сизомицин 413
Синэстрол 490
Синильная кислота 412
Синтез пептидов 358, 359, 360
Сквален 474, 492
Слизевая кислота (см. *Галактаровая кислота*)
Сопряжение 40, 41, 42, 43, 45, 47, 50, 105
Сорбит 245, 400, 401
Спермацет 431
Спектроскопия инфракрасная (ИК) 504
— масс-спектроскопия 510
— ПМР 506
— электронная 501

— ЭПР 509
— ЯМР 506
Спирты 28, 105, 111, 127, 151, 153, 167, 187, 198, 215, 218
Стабильность карбанионов 98, 103, 105
— карбокатионов 129, 130, 132
— радикалов 99, 121
Стеариновая кислота 61, 458, 460
Стеран 483
Стереоизомерия 53, 54, 87
Стереоселективность 95
Стереоспецифичность 85, 455
D- и L-стереохимические ряды 75, 87, 381
Стерины 486
Стероиды 67, 131, 472, 483
Стирол 134
Стрептоцид 271
Стрептидин 413
Стрептоза 412
Стрептомицин 67, 310, 412
Стрихнин 307
Строфантидин 491
Субстрат 90, 167
Сукцинимид 249
Сульфадиметоксин 272
Сульфазин 272
Сульфапиридазин 272
Сульфаниламиды (сульфонамиды) 210, 271
Сульфаниловая кислота 210, 231
Сульфаты 398
Сульфеновые кислоты 229
Сульфиды 24, 28, 152, 159, 229
Сульфиновые кислоты 229
Сульфирование 139, 144, 147, 148
Сульфокислоты (см. *Сульфоновые кислоты*)
Сульфоксиды 229
Сульфоны 229
Сульфоновые кислоты 229
Сфингозин 464
Сфинголипиды 464
Сфингомиелины 465

Табун 254
Талоза 381
Тартраты 263
Таурин 489
Таутомерия 235, 274
— амин-иминная 297, 341, 432
— кето-енольная 235, 267, 289, 299
— лактам-лактимная 259, 297, 299, 302, 432
— моносахаридов 405
— прототропная 235, 285, 286, 289, 303
— цикло-оксо- 388
Твины 432
Теобромин 306
Теофиллин 306
Терефталевая кислота 248, 250
Термодинамически контролируемые реакции 90, 116, 144
Термолиз 119
Терпеноиды 473
Терпены 131, 472
Терпин 474
Тестостерон 491
Тетрагидропиран 67
Тетрагидротиофен 285
Тетрагидрофуран 156, 275, 284
Тетразол 290
Тетрапиррольные соединения 279
Тетрациклины 145, 311
Тетрозы 374
Тетуран 161
Тиазол 277, 289
Тиазолидин 290
Тиамин (см. *Витамин* B_1)
Тимидиловая кислота 441
Тимидин 434
Тимин 297, 431, 433, 444
Тимол 156, 158
Тиогидантоин 335
Тиолы 19, 105, 151, 159, 161, 167, 188, 206, 229
Тиомочевина 335
Тиофен 47, 147, 276, 277
Тиофенол 159
Тиофосфамид 238
Тиоэфиры 162, 182, 200, 201, 205
Тирозин 137, 224, 317, 320, 330, 336
Тироксин 489
α-Токоферол (см. *Витамины группы E*)
Толуол 134, 140
Трансаминирование 293, 337, 338
Трансметилирование (см. *Метилирование*)
Треоза 78, 381
Треонин 316, 317, 318, 323
Триацилглицерины 461, 462
Триметилхлорсилан 397
Триозы 379
Триолеин 462
Трипептиды 353
Трипсин 346
Триптамин 282
Триптофан 282, 317, 319, 320, 336, 341
Тристеарин 462

Трихлорэтилен 150, 152
Тромбоксаны 481
Тропан 306
Тропоколлаген 367
Тубазид 294

Убихиноны 480
Углеводороды 16, 18, 19, 45, 46, 118, 124, 134, 149, 150, 156, 162
Углеводы 377
Угольная кислота 207
Уксусный альдегид (см. *Ацетальдегид*)
Уксусная кислота 101, 195, 212, 265, 459, 492
Ураты 303
Урацил 291, 431, 433
Уреаза 209
Уреиды кислот 209, 212
Уретаны 208, 212
Уридиловая кислота 441
Уридин 434
Уроновые кислоты (см. *Гликуроновые кислоты*)
Уротропин 211

ФАД (флавинадениндинуклеотид) 219, 228, 249, 455
Фактор динамический 97, 129, 130, 142
— пространственный 66
— статический 96, 129, 130, 141
— электронный 96
Фенамин 164
Фенантрен 18, 143
Фенацетин 269
Фенетидин 269
Фенетол 156
Фенибут 259
Фенилаланин 224, 255, 317, 320, 336
Фенилизотиоцианат 334
Фенилкетонурия 317
Фенобарбитал (люминал) 299
Феноксид-ион 105
Фенол 122, 139, 154, 155, 156, 157, 158
Фенолокислоты 273
Фенотиазин 301
Ферменты 15, 89, 313
Феромоны 474
Фибриллярные белки 376
β-Фиброин 376
Филлохиноны (см. *Витамины группы K_1*)
246
ч кислота 246
н 407

Фолиевая кислота (см. *Витамин B_c*)
Фолиновая кислота 271
Формальдегид 184, 211, 227, 333, 342
Формамид 195
Формалин 191, 211
Формулы Ньюмена 57
— проекционные Фишера 73, 74, 87, 380
— стереохимические 55
— структурные 16, 29
— Хеуорса 385
Фосген 208
Фосфатидилэтаноламины 463, 468, 469
Фосфатидилсерины 463
Фосфатидилхолины 463
Фосфатидовые кислоты 463
Фосфатиды 459, 463
Фосфаты 398, 449
Фосфоенолпируват 265
Фосфолипиды 459, 462
Фосфорилирование 449
Фотолиз 119
Фотосинтез 377
Фруктоза 379, 380, 387, 389, 398, 411, 419
Фталевая кислота 248, 250
Фталевый ангидрид 222, 250
Фталимид 250
ФТГ-производные аминокислот 349
Фтивазид 294
Фторотан 150, 152
5-Фторурацил 437
Фукоза 391, 410
Фумаровая кислота 89, 248, 249, 251
Функциональная группа 18
Фуразолидон 284
Фуран 47, 147, 148, 276, 277, 383
Фуранозные циклы (фуранозы) 381, 389
Фурацилин 284
Фурфурол 284, 406

Характеристические группы 23, 24, 29
Хелатообразование 240, 296, 327
Химический сдвиг 507
Химотрипсиноген 351
Хинин 308
Хинозол 295
Хинолин 277, 294, 295, 308
Хинолиновая кислота 295
Хиноны 222
Химотрипсин 346
Хиральность 68
Хиральный центр 70, 381, 384
Хитин 419, 424, 430

Хлораль 186
Хлоральгидрат 187, 211
Хлорметан 119, 150
Хлорофилл 280
Хлороформ 150, 152
Хлоругольная кислота 208
β-Хлорэтиламин 237
β-Хлорэтантиол 237
Холан 484, 488
Холевые кислоты 488
Холестан 484, 486
Холестанол 486
Холестерин 486, 487
Холин 201, 253, 254, 463, 477
Хондрозин 421
Хондроитинсульфаты 420, 421, 430
Хроматография адсорбционная 496
— аффинная 80
— ионообменная 498
— распределительная 496
— ситовая (гель-фильтрация) 498
Хромофоры 501

Целлобиоза 407, 408, 418, 430
Целлюлоза 408, 418, 424, 430
Церамиды 464
Цереброзиды 465
Цетиловый спирт 162, 156, 468
Цетилпальмитат 461, 468
Цефалоспорины 310
Циангидрин 190
Цианкобаламин (см. *Витамин* B_{12})
Циановодородная кислота (см. *Синильная кислота*)
Цикл Кребса (цикл лимонной кислоты) 245
Циклизация внутримолекулярная 240, 241, 249, 250, 252, 383
— межмолекулярная 241
Циклическая адениловая кислота (цАМФ) (см. *Циклофосфаты*)
Циклическая гуаниловая кислота (цГМФ) (см. *Циклофосфаты*)
Циклические ацетали (см. *Гликозиды*)
Циклические полуацетали 241, 382
Циклобутан 62, 118
Циклогексан 63, 118
Циклопентан 63, 118
Циклопентанпергидрофенантрен (см. *Стеран*)
Циклопропан 17, 61, 62, 118
Циклофосфаты 440
Цимол 134
Цистеин 315, 317, 321, 324, 341, 353
Цистин 315, 317, 318, 321
Цитидиловая кислота 441
Цитидин 434, 438
Цитозин 297, 432, 434
Цитохром 280
Цитраль 474

Шкала Полинга 36

Щавелевая кислота 231, 247, 248
Щавелевоуксусная кислота 261, 264, 265

Экзопептидазы 345
Эбулиоскопический метод 500
Экстракция 495
Элаидиновая кислота 460, 467
Электронография 511
Электроотрицательность 35, 36
Электростатическое взаимодействие (см. *Ионное взаимодействие*)
Электрофильное замещение 276, 283, 295, 297
Электрофильное присоединение 124, 125, 127, 128, 131, 132
Электрофилы (см. *Реагенты электрофильные*)
Электрофорез 498
Элениум 301
Элиминирование (отщепление) 112, 125, 177, 178, 242
Энантиомеры 72, 87
Энантиотопия 82, 83, 88
Эндопептидаза 345
Энергетический барьер вращения 58
Энергия активации 88
— связи 35, 51, 121
— сопряжения 45
Энкефалины 357
Энтеросептол 296
Эпимеры 381
Эпоксиды 156, 157, 220, 470
9,10-Эпоксистеариновая кислота 470
Эргостерин 488
Эритроза 78, 381
Эстрадиол 490
Эстран 484, 490
Эстрогены 490
Эстрон 490
Этазол 272
Этан 118
Этантиол 159, 160
Этерификация 199